UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1943-1944 N° 348

Contribution à l'Étude Physiologique des Eaux Minérales

EAUX MINÉRALES ET MÉTABOLISMES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 13 JUIN 1944
devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

par

Jean MARCHAND
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :
M. C. LAPP, Professeur, Président.
M. R. SARTORY, Professeur. } Juges.
M. P. CORDIER, Professeur }
M. G. DASTUGUE, Professeur, Juge suppléant.

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE MODERNE, 15, RUE DU PORT
—
1944

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1943-1944 N° 348

Contribution à l'Étude Physiologique des Eaux Minérales

EAUX MINÉRALES ET MÉTABOLISMES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 13 JUIN 1944
devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

par

Jean MARCHAND
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

M. C. LAPP, Professeur, Président.
M. R. SARTORY, Professeur. } Juges.
M. P. CORDIER, Professeur. }
M. G. DASTUGUE, Professeur, Juge suppléant.

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE MODERNE, 15, RUE DU PORT
—
1944

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. N. ....., *Doyen.*
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ⚘.
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ⚙, ⚕, ⚘.

PROFESSEURS

MM.	N.	Bactériologie.
	N.	Botanique.
	VOLMAR, ✻, I. ⚘	Chimie organique.
	GUILLAUME, O. ✻, ⚕, I. ⚘ ⚙	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ⚘	Chimie analytique.
	CORDIER, ⚘	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ⚘, ⚙	Matière médicale.
	DUQUENOIS	Toxicologie.

COURS COMPLEMENTAIRES

MM.	N.	Hygiène.
	N.	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie.
	LAPP	Physique.
	PRELOT	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.
	N.	Pharmacodynamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✻, ⚙, I. ⚘	Chimie pharmaceutique.
	N.	Chimie et Physique.
	JÆGER	Histoire naturelle.
	LEDOUX ⚕	Bactériologie et Parasitologie.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPP

Professeur de Chimie Analytique et de Toxicologie
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Directeur de l'Institut de Physico-Chimie

Officier de l'Instruction Publique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Respectueux hommage.

A NOTRE JURY DE THESE

A NOS MAITRES
DE L'UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

Monsieur le Professeur P. DODEL

Professeur de Physiologie
Lauréat de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Docteur ès-Sciences

Monsieur le Professeur G. DASTUGUE

Professeur de Chimie biologique
Lauréat de la Faculté et de l'Académie de Médecine
Pharmacien en chef des Hôpitaux
Docteur en Pharmacie
Docteur ès-Sciences

Qui non seulement nous ont inspiré le sujet de cette thèse, mais qui nous ont dirigé et guidé au cours de son élaboration, témoignage de notre vive et respectueuse reconnaissance.

Madame BLANQUET

Pharmacien Supérieur
Professeur de Physique Médicale à l'Ecole de Médecine
Directeur des Services Hydrologiques à l'Institut d'Hydrologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

A laquelle je dois toute ma formation professionnelle et dont les conseils ont toujours été le guide précieux de mes études.

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde admiration et de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis les travaux de FLEIG et de BILLARD qui, dès 1908, furent les premiers à considérer les eaux minérales comme de véritables médicaments — dont il importe de déterminer l'action sur l'organisme par des méthodes physiologiques — et qui doivent être qualifiés à juste titre de créateurs de l'Hydrologie expérimentale, bien des auteurs se sont efforcés à leur tour d'apporter leur contribution à une œuvre dont, de prime abord, le maître montpelliérain et le maître clermontois avaient posé toutes les bases.

VILLARET et JUSTIN-BESANÇON, à Paris; DUHOT à Lille; SANTENOISE et MERKLEN à Nancy ; PIÉRY et MILHAUD à Lyon ; PUECH à Montpellier, les collaborateurs et élèves de BILLARD à Clermont, pour ne citer que des auteurs français, ont, à leur exemple, réussi par des efforts multiples à fournir à la Clinique Thermale des indications de plus en plus précises et une justification incontestable.

Aussi, après vingt-cinq ans de telles recherches, a-t-il paru utile à Monsieur le Professeur DODEL et à notre ancien condisciple, Monsieur le Professeur DASTUGUE, de tenter une synthèse des résultats obtenus, afin de mieux dégager le chemin qu'il reste à parcourir.

De cette synthèse, dont plusieurs chapitres ont déjà paru : Eaux Minérales et Perméabilité Cellulaire, Eaux Minérales et Fonctions de Digestion, Eaux Minérales et Balnéothérapie, il nous a été confié la partie relative à l'action des Cures Hydro-Minérales (par ingestion ou injection) sur le Métabolisme des différents constituants chimiques de l'organisme : Eau, Sels Minéraux, Glucides, Lipides, Protides et Nucléoprotéides. Nous y avons ajouté

une étude sur l'Equilibre Acido-Basique et le Métabolisme Basal, qui se présentent dans bien des cas comme le reflet ou la cause des modifications subies par les facteurs précédents.

Il est bien entendu qu'il ne s'agit pas ici pour nous de poser les indications générales des Cures Hydro-Minérales, ni d'envisager aucune question d'ordre clinique, à quelque titre que ce soit. Ce que nous nous sommes efforcés de dégager, ce sont les répercussions de ces cures Hydro-Minérales, sur le chimisme humoral et tissulaire de l'individu, en nous appuyant d'une part sur des travaux d'ordre strictement expérimental, effectués sur l'animal ou chez l'homme au laboratoire, et d'autre part, sur des observations effectuées sur le malade au griffon, chaque fois qu'elles se sont présentées sous une forme de précision suffisante pour être retenues.

Tout en regrettant que les circonstances ne nous aient pas permis de tenir compte des recherches faites à l'Etranger, ni même d'atteindre toutes les références de Langue Française, comme nous aurions désiré le faire, nous avons groupé les faits recueillis dans les huit chapitres suivants :

Le premier est consacré à l'influence exercée par les Cures Hydro-Minérales sur les variations de l'Hydrémie ;

Le second sur le métabolisme des Sels Minéraux ;

Le troisième sur l'équilibre Acide-Base de l'organisme ;

Le quatrième sur le métabolisme des Glucides ;

Le cinquième sur le métabolisme des Lipides ;

Le sixième sur le métabolisme des Protides ;

Le septième sur le métabolisme des Nucléoprotéides ;

Le huitième sur le métabolisme Basal.

A la fin de cet essai, nous remercions Messieurs Dodel et Dastugue de nous avoir indiqué ce sujet de travail et d'avoir mis à notre disposition la documentation qu'ils possèdent sur cette question.

Ces remerciements, nous les adressons également à Monsieur le Professeur Lapp, Président, à tous les membres de notre Jury de Thèse et à tous les Maîtres qui nous ont fait bénéficier de leur exemple et de leur enseignement.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR L'HYDRÉMIE

I. — INFLUENCE DE L'EAU PURE.

II. — INFLUENCE DES EAUX MINERALES.

III. — CONCLUSIONS.

Le premier auteur qui attira l'attention sur l'abaissement de concentration sanguine provoquée par ingestion de boissons aqueuses semble être Becker, qui, en 1854, constate que la densité du sang diminue peu après l'absorption de deux litres de liquide pour reprendre trois-quarts d'heure plus tard une valeur plus forte qu'auparavant.

Roy en 1884, Landois en 1885, Jones en 1887, Schamalt en 1891, Hammerschlag et Lyonnet en 1892 reprennent cette étude à l'aide de diverses techniques et constatent également un abaissement de densité.

Lœper, en 1903, signale une diminution du nombre des hématies et du taux de l'albumine totale (de 6 à 8 grammes) et de l'hémoglobine après absorption de deux litres d'eau ou de tisane.

Mayer, en 1906, expérimente sur le chien ; Haldam et Priestley en 1916, puis Siébeck en 1919, Rominger en 1920, Daniel et Hôgler en 1922, notent également une dilution sanguine.

Hopman et Schuler en 1922, Veil en 1923, Underhill et Pack en 1923 font des constatations analogues.

Vielle en 1924, Marx en 1925, Marx et Mohr en 1927, Brahm et Bielchewsky en 1928, Gevaerts et Cambier en 1930, par des expériences similaires de plus en plus poussées, arrivent à des résultats similaires.

En 1930, Desgrez, Rathery et Giberton n'ont pu tirer aucune conclusion des chiffres relatifs aux variations de l'Hydrémie recherchées au cours de la cure d'Evian (observations pratiquées sur onze malades).

Ch. Auguste, de Lille, en 1933, a entrepris l'étude comparative de l'Hydrémie provoquée par ingestion d'eau pure et d'eau de Vittel Grande Source. La valeur de l'Hydrémie étant appréciée d'après les variations du taux global des protéines.

1° Influence de l'eau pure.

L'ingestion d'eau provoque constamment une Hydrémie physiologique ,c'est-à-dire une augmentation passagère de la teneur en eau du milieu sanguin, ce qui confirme entièrement les recherches effectuées antérieurement avec d'autres méthodes par Lyonnet, Leeper, Underhill et Pack, Vielle, Marx, etc... (on sait que la teneur moyenne du plasma ou du sérum en eau est de 900 pour 1.000, la valeur des protides totaux étant égale à 80 pour 1.000).

Le phénomène apparaît dans le sang veineux dans la deuxième moitié de l'heure qui suit l'absorption de liquide et la proportion d'eau contenue en excès dans le sérum ne tarde pas à atteindre une valeur maxima qui correspond à une augmentation de volume de 5 à 7 %. Elle redescend ensuite en décrivant une courbe très irrégulière dont les oscillations se prolongent pendant plus de cinq heures.

2° Influence de l'eau de Vittel Grande-Source.

Chez tous les sujets étudiés, l'hydrémie provoquée par ingestion d'eau minérale s'est montrée nettement plus pré-

coce et plus intense que celle provoquée par l'ingestion d'une même quantité d'eau pure ; hydrémie qui se prolonge beaucoup plus longtemps.

Quinze minutes après ingestion d'eau de Vittel Grande-Source, l'hydrémie qui commence à peine à se manifester dans le cas de l'eau pure, dépasse déjà le taux de 5 à 7 %.

L'hydrémie maxima observée au cours des expériences, qui varie suivant les sujets de 5 à 9 % (moyenne 6,99) après absorption d'eau pure, atteint après absorption d'eau de Vittel Grande-Source des valeurs comprises entre 7 et 15 % (moyenne 11,76).

L'explication théorique la plus vraisemblable est que les facteurs osmotiques n'interviennent que pour une faible part, et que la supériorité de l'hydrémie due à l'eau de Vittel Grande-Source résulte principalement de l'action physiologique des ions Ca et SO4.

Conclusions.

En définitive, et tout au moins dans le cas de l'eau de Vittel Grande-Source, on peut affirmer que les modifications de l'hydrémie provoquées par ingestion d'eau minérale sont plus considérables, toutes conditions restant égales par ailleurs, que celles déterminées par l'absorption d'eau pure.

CHAPITRE II

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DES SELS MINÉRAUX

(Na, Am, Mg, Chlorures, Phosphates, Sulfates, Carbonates, Sables urinaires)

I. — RECHERCHES DANS LE SANG.

II. — RECHERCHES DANS LES URINES.

III. — CONCLUSIONS.

1° Recherches dans le sang.

Les recherches de STRANSKY en 1934-1935 avec les Eaux de Karlsbad ont donné les résultats ci-après :

L'administration par voie buccale aux lapins d'Eau de Karlsbad pendant trois semaines avec une alimentation d'avoine et de foin, détermine des modifications de la composition minérale du rang qui porte surtout sur les alcalino-terreux. Augmentation du taux du Ca de plus de 1 mmg % dans au moins 80 % des cas, conditionnée par

une diminution du taux du Mg dépassant les oscillations physiologiques habituelles. Augmentation du taux de K dans 50 % des cas, ainsi que du taux des phosphates. Pas de modifications du taux de Na et des chlorures.

L'auteur a poursuivi des recherches analogues sur des lapins et des rats en 1937. L'analyse du sang montre que l'absorption de l'eau minérale de Karlsbad provoque une minéralisation qui porte surtout sur le calcium. On n'a pas pu déterminer jusqu'ici sous quelle forme se produit l'augmentation du Ca. Pour ses expériences, l'auteur fait appel aux réactions pharmacologiques : à savoir que l'action paralysante des sels Mg sur le système nerveux central et périphérique est dûe au remplacement du Ca par le Mg.

L'appauvrissement de l'organisme en Ca augmente l'action toxique du Mg, l'enrichissement de l'organisme en Ca diminuant par contre l'action toxique du Mg.

Grandpierre, en 1939, dans ses études sur l'action de l'eau de la Bourboule-Choussy sur les lapins, note une légère augmentation des chlorures sanguins de 5 à 6,36 pour 1.000 chez l'un et de 5 à 6,20 pour 1.000 chez un autre.

2° Recherches dans les urines.

Mme Belluc, MM. Chaussin, Lescœur et Mme Ranson ont étudié, en 1938, l'action de l'eau de Vichy, ingérée suivant différentes modalités, sur les éliminations urinaires et les modifications apportées au métabolisme des phosphates chez l'homme.

Dans une première série de dix jours de régime strict, la moyenne des sept premiers jours a fourni la base de comparaison. Ensuite, pendant deux jours consécutifs, le sujet a ingéré en plus 500 cc d'eau de Vichy-Hôpital à 10 heures et 500 cc à 16 heures, et enfin, pendant un jour encore, le régime était conservé, mais sans eau de Vichy.

Les phosphates diminuent les premiers jours et davantage le second et la diminution s'accentue encore le jour de la suppression de l'eau, atteignant 20,2 % vis-à-vis de la moyenne de base (de 2 gr. 286 à 1 gr. 834).

Les chlorures et les sulfates n'ont pas varié de façon sensible.

Dans une deuxième série, le premier jour d'analyse qui a servi de base était précédé de plusieurs jours au même régime strict pour stabilisation, mais sans analyse, a été suivi d'un seul jour d'ingestion d'eau de Vichy : 400 cc à chaque repas en plus de la boisson habituelle ; viennent ensuite deux jours sans eau de Vichy, puis de nouveau eau de Vichy ingérée en six fractions de 150 cc entre les repas les trois derniers jours.

Les chlorures restent inchangés. Les phosphates de l'urine, qui diminuent légèrement dans l'ingestion de l'eau de Vichy aux repas, diminuent davantage au cours de l'ingestion fractionnée entre les repas ; la diminution moyenne dans ces trois jours par rapport au premier jour de base est de 26,3 %.

Les sulfates ne varient pas sensiblement.

Desgrez, Rathery et Wolff (1933) firent des recherches sur l'action de Vittel-Hépar.

Sous l'effet de cette cure, les chlorures augmentent (de 7,06 à 7,98 pour 1.000), ainsi du reste que les phosphates (de 1,59 à 1,99 pour 1.000), les sulfates (de 1,38 à 1,62 pour 1.000), le Mg (de 0,08 à 0,10 pour 1.000), le Ca (de 0,125 à 0,144 pour 1.000), le K (de 2,01 à 2,18 pour 1.000). Les carbonates diminuent (de 5,6 à 4,4 en cc de NaOH N/10).

C'est Vittel Grande-Source qu'étudièrent Paillard et Fauvert en 1937. Ils signalèrent la débâcle chlorurée que l'on observe parfois au début de la cure chez les sujets œdémateux latents et qui urinent leurs chlorures parce qu'ils urinent leurs œdèmes.

Quant aux sables urinaires, ils se rendirent compte, par des examens à deux ou trois reprises dans la même journée (à jeûn, au cours de la diurèse de cure et l'après-midi), que les éliminations sableuses sont essentiellement intermittentes. Il se produit deux ou trois vagues de décharge situées plutôt dans la deuxième que dans la première moitié de la cure. Ces cristaux rosés, réfringents, mobiles, non adhérents au verre, sont du sable préformé qui se trouvait déjà dans les voies urinaires et qui aurait pu être une amorce de calcul.

D'après Sauzet (1929), l'eau de la Bourboule-Choussy provoque une augmentation des chlorures et des phosphates urinaires.

Valette, Clogne et Mme Drilhon (1934) notent avec la même eau une augmentation de l'élimination des sels ammoniacaux.

Pour Desgrez, Rathery et Giberton (1930), l'eau d'Evian augmente l'élimination des chlorures dans 9 cas sur 11, et celle des autres matières minérales dans 3 cas sur 4.

L'eau de Bath, étudiée par Peskett et Clément (1929) ne possède que peu d'action sur les chlorures (légère baisse) et sur les phosphates (légère hausse). Mais ces variations sont très peu importantes.

Enfin, avec l'eau sulfureuse de Challe, Rathery, Wolf et Rangier notent de très légères modifications dans les deux sens du taux des chlorures et des phosphates.

Conclusions.

Les travaux qu'il nous a été donné de collationner au sujet de l'influence des Cures Hydro-Minérales sur le métabolisme des sels minéraux, sont suffisantes pour permettre de conclure à une action incontestable, mais ces résultats sont encore trop fragmentaires pour qu'il soit possible d'en tirer une loi générale.

CHAPITRE III

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE DE L'ORGANISME

I. — EQUILIBRE ACIDE-BASE ET POUVOIR TAMPON DES EAUX MINERALES.

II. — EQUILIBRE ACIDE-BASE DE L'URINE ET EAUX MINERALES.

A) Réaction ionique.
B) Ammoniaque total.
C) Cœfficient ammoniacal.
D) Acidité urinaire totale.
E) Interprétation des résultats obtenus.

III. — EQUILIBRE ACIDE-BASE DU SANG ET EAUX MINERALES.

A) Réserve alcaline au cours de la cure.
B) Réserve alcaline après ingestion d'eau minérale.
C) Recherches sur l'animal.

IV. — CONCLUSIONS.

Dans le domaine hydrologique, de tout temps, l'alcalinité de certaines eaux minérales a été retenue comme un des élémenst principaux de leur classification. Corrélativement, nul ne saurait non plus contester que l'alcalinité joue un grand rôle dans l'action thérapeutique des eaux bicarbonatées-sodiques et son importance fut parfois même considérée d'une façon que l'on peut qualifier d'abusive.

C'est ainsi qu'en 1833, PETIT, puis en 1848 BARTHEZ et en 1849 Max DURAND-FARDEL, pensant que l'alcalinisation était le but principal de la cure de Vichy, accréditèrent la nécessité d'en suivre les effets d'après la réaction des urines au papier de tournesol. Dans le but d'atteindre plus vite le résultat visé, on se mit à boire de l'eau minérale par litre et il ne fallut rien moins que l'intervention de Trousseau lui-même, brandissant le spectre de la cachexie alcaline, pour faire cesser une pratique si préjudiciable aux malades et si opposée à une utilisation correcte de l'eau minérale.

A l'heure actuelle, qui veut se faire une idée de l'influence de l'absorption d'une eau minérale sur l'alcalinisation de l'organisme, peut faire appel, soit à des réactions urinaires, soit à des réactions sanguines.

Pour l'urine, il y a le pH, le taux d'élimination de l'ammoniaque et l'acidité totale (GOIFFON) ; mais un grand nombre d'auteurs désireux d'éliminer le facteur rénal, dont l'intervention peut fausser les résultats de l'analyse urinaire, s'adressent directement au sang, non pour y apprécier la valeur du pH, qui oscille de façon beaucoup trop faible à l'état normal, mais les modifications de la réserve alcaline au cours de la cure.

Nous allons passer en revue ces différentes méthodes et les résultats auxquels elles ont abouti, en les faisant précéder d'un court rappel sur l'équilibre Acide-Base et le pouvoir tampon des eaux minérales elles-mêmes.

1° Equilibre acide-base et pouvoir tampon des eaux minérales.

On sait que les eaux de Vichy, par exemple, doivent aux 5 grammes de bicarbonate de soude qu'elles renferment par litre, de présenter à la source une alcalinité de titration assez grande pour leur avoir fait donner le nom d'Eaux Alcalines fortes ?

Examinées à l'aide des réactifs Sörensen à l'émergence et dans les meilleures conditions requises, elles donnent une réaction ionique neutre pour certaines d'entre elles, et pour d'autres, légèrement acide (pH = 6,80 .— 6,6). Cette légère acidité ionique provient de leur grande teneur en acide carbonique libre (800 à 900 cc par litre) dont les ions acides masquent momentanément l'alcalinité fondamentale de ces eaux.

Comparée à la température de l'eau, cette acidité est d'autant moins grande que la température de l'eau est plus élevée à son émergence, une quantité plus considérable d'acide carbonique s'étant dégagée dans l'atmosphère.

Si nous suivons maintenant ce que devient l'équilibre Acide-Base d'une eau minérale bicarbonatée, nous voyons que son évolution dépend essentiellement des récipients utilisés. L'augmentation du pH est la règle dans le cas des eaux bicarbonatées en général et de l'eau de Vichy en particulier.

Toutes les conditions qui favorisent le passage du gaz carbonique dans l'atmosphère, c'est-à-dire sa diffusion, sont également celles que l'expérience a montré favorables à l'augmentation du pH : larges surfaces d'exposition à l'air, agitation de l'eau, barbotage par un courant gazeux ; au contraire, toutes les conditions qui s'opposent au départ de l'acide carbonique favorisent le maintien du pH : étroite ouverture des récipients, couche d'hiule de vaseline, obturation des bouteilles. Enfin le prélèvement de l'eau minérale à l'abri de l'air (procédé de Mme Blanquet) et dans un récipient en verre rigoureusement neutre, représente le procédé idéal, puisqu'il permet de maintenir invariable le pH de l'eau minérale tel qu'il était à l'émergence.

Si l'on veut comparer les différentes eaux minérales au point de départ de l'évolution du pH, une précaution est donc indispensable : c'est d'opérer dans des conditions strictement identiques en ce qui concerne la masse de liquide, la forme et la grandeur des récipients, la température, etc... C'est ce qu'ont fait Glénard et Mme Gruzewska.

Evolution du pH dans certaines eaux (20 cc) dans des tubes étroits ouverts à l'air libre.

	1er jour	2e jour	3e jour
Vichy-Hôpital	6,8	6,8	6,8
Vals	6,2	6,2	6,2
Pougues	6,2	6,2	6,2
Saint-Galmier	6	6	6
Vittel	7,2	7,6	7,8
Evian	7,2	7,8	8,2

Ce tableau montre que certaines eaux comme Vittel, comme Evian surtout, augmentent de pH dès le deuxième jour, alors que Vichy, Vals, Pougues, Saint-Galmier, n'ont pas encore commencé leur évolution au troisième jour.

Cette différence s'explique aisément. Bien que ce soit le même système tampon qui détermine le pH dans tous les cas, les quantités absolues de CO_2 d'une part et celles des bases liées à CO_2 d'autre part, son beaucoup plus petites dans l'eau d'Evian que dans l'eau de Vichy ; il va de soi qu'à diffusion égale de CO_2, le déséquilibre (en faveur des bases) sera beaucoup plus marqué dans la première, peu tamponnée, que dans la seconde très tamponnée.

Pour être plus ralenti, l'augmentation du pH de l'eau de Vichy exposée à l'air n'en est pas moins réelle et le tableau ci-dessous nous le montre en même temps que la variation corrélative de la donnée chimique, avec l'interprétation qu'il faut en déduire.

Eau de Vichy Hôpital	A la source	Exposée à l'air	
		Après huit jours	Après un mois
pH	6,8	8,4	9,6
a/b	Supérieur à 2	2	Inférieur à 2
Interprétations	Présence de CO_2 libre	Bicarbonate	Présence de carbonate neutre

Certaines eaux sulfurées, comme Allevard, Uriage, mises en contact avec l'air, présentent une augmentation de pH, comme le font les eaux que nous venons de voir et pour les mêmes raisons. Il s'agit toujours d'une perte par diffusion gazeuse d'un élément acide, soit l'acide carbonique dont les eaux sont riches au griffon, soit l'hydrogène sulfuré lui-même qui se comporte semblablement.

A l'inverse des eaux précédentes qui s'altèrent par l'augmentation du pH, certaines eaux sulfureuses éprouvent, dans les premières heures ou dans les premiers jours, une chute de pH tombant pour Luchon, par exemple, de 8,9 à 7 et même au-dessous. Que se passe-t-il ici ? On pourrait invoquer la fixation de CO_2 atmosphérique pour expliquer l'augmentation des ions hydrogène sur ces eaux primitivement très alcalines, comme tout à l'heure on invoquait le départ de CO_2 pour justifier la variation contraire du pH dans les eaux acides. Mais le phénomène se produit même ici à l'abri de l'acide carbonique. Les échanges de CO_2 ne sont donc pas en cause ici. Par contre, l'abaissement du pH constaté est en relations étroites avec le phénomène connu d'oxydation du soufre. Par suite de cette oxydation, une quantité plus ou moins importante d'H_2S disparaît, transformée en acide sulfurique, lequel étant un acide fort, fixera une quantité équivalente de bases, dont il dépossédera l'acide sulfhydrique.

En définitive, nous soulignons, pour les eaux minérales bicarbonatées sodiques type Vichy, cette sorte d'opposition qui existe entre l'acidité ionique, légère il est vrai, dans l'eau à la source, et son alcalinité si marquée de titration.

Mais la réaction ionique se borne à définir l'état d'équilibre entre les bicarbonates et l'acide carbonique. Cela revient à discuter la valeur thérapeutique de l'acide carbonique dans ces eaux. Or, si cette action est complexe, elle est cependant assez limitée dans le cas où nous sommes placés, c'est-à-dire celui de l'administration de l'eau minérale par ingestion.

Lorsque l'acidité de l'eau administrée est voisine de pH 6,4, ce qui est le cas d'un grand nombre d'eaux bicarbonatées ou sodiques prises à la source ou conservées de façon convenable, le passage de l'eau minérale à travers le sphincter pylorique s'opère avec rapidité. Un chien auquel on administre par sonde œsophagienne de l'eau de Vichy-Célestins de pH 6,7, vide son estomac en six minutes, ainsi que l'ont montré en 1927 Lassalle et Mlle Fache. Ainsi, cette eau prise au griffon produit son maximum d'effet eupeptique.

Par contre, si l'on fait ingérer dans les mêmes conditions de l'eau de Vichy éventée, de pH 8, l'évacuation ne se produit qu'au bout de vingt-cinq minutes. Ce temps est nécessaire à l'estomac pour amener le pH à 6,4. Et ce

résultat n'est réalisé que par la saturation d'une partie plus ou moins grande des bicarbonates par l'acide chlorhydrique gastrique. C'est ce travail parfois pénible de l'estomac qui fait dire aux malades que cette eau est « lourde ».

Quoiqu'il en soit, la première action de l'organisme sur une eau minérale, c'est obligatoirement un ajustement du pH de celle-ci. La nécessité pour l'organisme de fonctionner à un pH déterminé, nous apparaîtra d'ailleurs encore bien plus grande lorsque nous serons amenés à parler des modifications sanguines.

En d'autres termes, une fois passés les premiers contacts avec l'estomac — qui, nous venons de le voir, peuvent être plus ou moins favorables suivant les cas — l'acide carbonique voit son rôle médicinal décroître fortement. Une partie de CO_2 est souvent rejetée de suite par éructation ; dès son arrivée dans le sang, le reste s'y mettra immédiatement au taux correspondant à la tension de CO_2 dans le plasma, l'excès en sera rejeté par les poumons.

Nous avons donc suivi l'eau minérale jusqu'au contact même de l'organe sur lequel elle aura à agir. Nous allons essayer de voir maintenant par les modifications de la composition urinaire, puis par les analyses sanguines directes, les changements d'alcalinité susceptibles de se produire.

2° Equilibre acide-base de l'urine et eaux minérales.

En opposition avec la constance très rigoureuse du pH sanguin, il existe dans l'urine une marge de variation très grande en ce qui concerne son propre pH qui peut être influencé et parfois dans une très notable mesure, par l'absorption des eaux minérales, les variations du pH prinaire expliquant précisément, au moins en partie, la constance du pH sanguin.

Cette influence a été reconnue implicitement depuis fort longtemps par les cliniciens, lorsqu'ils demandent aux eaux minérales une action modificatrice locale sur l'urine elle-même. Ce sont des notions du même ordre qui ont été précisées et expérimentées sous la forme de la terminologie scientifique moderne par Guillomin dans ses recherches sur la relation entre la concentration en ions H des urines et la nature de leur sédiment non organisé.

Par exemple, pour que la précipitation de l'acide urique libre ou celle de l'urate acide de Na ne s'opère pas dans les urines, il importe de maintenir celles-ci à un pH supérieur à 5,7. Par contre, si l'on veut éviter la précipitation du phosphate de Ca, il faut avoir soin de ne pas laisser le pH monter au-dessus de 6,1 ou 6,4. Cela suffirait à justifier l'intérêt que nombre de médecins de villes d'eau portent à la détermination colorimétrique du ph urinaire.

Il est curieux de noter, à la suite de Lescœur, que ces recherches remettent en honneur un ordre d'observations préconisé il y a déjà un siècle en hydrologie, par un certain nombre de thérapeutes tels que Max Durand-Fardel, qui, en 1849, publiait une note sur « L'alcalinisation des urines au cours de la cure de Vichy ». Il se servait alors de petites bandelettes de papier de tournesol dont il notait les colorations « rouge », « violacé », « bleu prononcé », « bleu foncé », après les avoir trempées dans l'urine, effectuant ainsi, sans le savoir, de véritables estimations du pH urinaire.

Que peut-on voir après absorption d'eau de Vichy ? Il faut distinguer ici l'effet plus ou moins immédiat de l'absorption d'un ou deux verres d'eau de Vichy et l'évolution du pH urinaire au cours de la cure proprement dite.

Dans le premier cas, une demi-heure à trois-quarts d'heure après l'ingestion, on note une élévation du pH ; mais il faut compter avec les variations individuelles. Pour la même quantité absorbée, l'ascension n'est pas toujours identique ; il y a des sujets qui sont alcalino-résistants.

Opérant d'une façon un peu différente, on peut chercher quel est le minimum de volume d'eau à faire absorber à chaque sujet pour provoquer le déclenchement de l'ascension du pH. C'est la méthode des doses-seuils de Desgrez et Bierry (1923).

Les eaux de Vichy peuvent être administrées jusqu'à une certaine dose sans amener de variations de pH et cela jusqu'à une valeur qui d'emblée déclenche une variation importante. C'est la dose-seuil. Tel sujet présentera une modification déjà sensible quant à son pH urinaire après absorption même minime d'eau de Vichy, 200 cc par exemple, tel autre, et c'est souvent le cas des diabétiques, demandera au contraire une dose de 300 ou 400 cc pour réagir.

Voyons seulement le deuxième cas : les modifications permanentes ou du moins stables produites par la cure.

Avec une eau alcaline forte comme celle de Vichy, les urines des sujets soumis à la cure présentent en moyenne des pH élevés.

Il ne faudrait pas croire, toutefois, que l'on puisse prévoir l'évolution précise du pH sous l'influence d'un traitement déterminé. On note souvent des différences individuelles dans l'allure de la courbe. Ces particularités traduisent, sans doute, les délais variables nécessaires à la saturation de l'organisme malade au début de la cure, ou à l'accoutumance qui survient plus ou moins tardivement.

C'est en 1925 que Mathieu de Fessey, Verdeau et Manceau ont repris l'étude de l'acidité ionique urinaire pendant la cure de Vichy. Ils ont insisté sur les difficultés pratiques que comporte la recherche de la dose-seuil de Desgrez et Bierry et ils ont discuté sur la question de savoir si la recherche de ces doses-seuil était capable de servir de critère à la conduite du traitement thermal.

Ils concluent que si, dans un certain nombre de cas, la dose-seuil est atteinte au cours de la cure à un moment très variable, il peut arriver aussi qu'on ne puisse pas cliniquement l'atteindre. Il peut également se produire, au lieu d'une alcalinisation urinaire, une acidification et, une fois la dose-seuil atteinte, il peut aussi se produire ce fait, qui semble assez paradoxal, que malgré une alcalinisation journalière, l'organisme a besoin d'une dose plus élevée encore pour maintenir saturée la quantité d'acide à éliminer. D'autre part, dans les cas où la dose-seuil est atteinte le premier ou le deuxième jour, on devrait, ou arrêter la cure ou la faire durer moins longtemps ; dans ces cas, la continuation de l'action des eaux semble cependant aussi nécessaire que lorsque la dose-seuil est atteinte tardivement.

En définitive, ces auteurs, faisant état de variabilité des réactions urinaires pendant la cure, de l'importance de la barrière rénale dans ces variations, de l'augmentation possible de l'acidité après la cure et du peu de rapport de ces réactions urinaires et acido-basiques avec l'évolution du tableau clinique, préfèrent, dans l'étude acide-base de l'organisme au cours des cures dites alcalines, s'adresser aux modifications sanguines plutôt qu'aux modifications urinaires.

D'après les travaux de Valette, Clogne et Mme Dril-

HON (1933), l'eau de La Bourboule-Choussy est sans action sur le pH urinaire.

RATHERY, WOLFF et RANGIER étudièrent, en 1935, l'action de l'eau de Challes sur le pH urinaire. Ce dernier ne subit que de légères variations, mais dans cinq cas, il fut noté une légère acidification des urines.

DUHAUT et POLONOWSKI, en 1930, se sont proposés d'étudier l'acidité actuelle de l'urine en même temps que l'élimination de l'ammoniaque au cours de l'ingestion d'une eau minérale alcaline et de comparer les résultats obtenus d'une part avec une eau minérale non alcaline, d'autre part avec une solution alcaline artificielle de même concentration en bicarbonate de soude que la première eau minérale utilisée.

Les auteurs choisirent pour cette première série d'expériences : l'eau de Vals Saint-Jean, Contrexéville-Pavillon et une solution artificielle contenant par litre 1 gr. 75 de carbonate de lithine.

Les deux sujets en expériecne conservèrent pendant toute sa durée sensiblement le même régime alimentaire mixte et ingérèrent une quantité totale de boisson toujours identique. Cette boisson consistait en eau de la ville de Lille (eau d'Emmerin) pendant l'établissement des constantes de chacun des deux sujets, ainsi que pendant les périodes qui séparaient la prise des diverses eaux minérales. Elle fut ensuite remplacée par une quantité égale (un litre) d'eau de Contrexéville (15 jours), puis d'eau de Vals (15 jours), enfin d'eau alcaline artificielle (15 jours). Ce litre d'eau était ingéré à raison de : 1 verre le matin à jeun, 1 verre avant le repas du midi et du soir, le reste aux repas. Les volumes urinaires ont peu varié au cours de toute la série, et il n'a pas été constaté d'augmentation correspondant à l'ingestion d'une quelconque de ces trois eaux.

Les auteurs s'étaient assurés tout d'abord par une série d'analyses pratiquées quotidiennement pendant vingt et un jours, que chacun des deux sujets présentait avec un régime mixte défini et constant, peu de variations dans les concentrations urinaires, le pH du sujet 1 variait de 6,61 à 7,13 ; celui du sujet 2 de 6,26 à 6,82 comme valeurs extrêmes. L'ammoniaque par vingt-quatre heures variait de 0,40 à 0,50 pour le numéro 1 et de 0,60 à 0,75 pour le numéro 2. Le cœfficient ammoniacal était lui-même encore plus fixe : 4 à 5 pour le numéro 1, 5 à 6 pour le numéro 2, avec une

valeur K de l'équation de Hasselbalch (pH $\times$ C = K) de 29,15 à 30,50 pour le premier sujet, de 28,8 à 33,9 pour le second.

L'action de l'eau de Contrexéville se caractérise de la façon suivante : dès le début de la cure, on voit baisser à la fois le pH, l'AmOH totale et le cœfficient ammoniacal ; ces variations parallèles s'accentuent au bout des quatre à cinq premiers jours, puis se maintiennent à peu près jusqu'à la fin de l'expérience.

Il est particulièrement intéressant de remarquer que le relèvement de l'acidité réelle ne s'accompagne nullement d'une augmentation de l'excrétion ammoniacale ainsi que l'exigerait la formule mathématique d'Hasselbalch. Ce même phénomène, encore plus accentué, se retrouve dans la seconde partie de l'expérience.

L'eau alcaline de Vals, en effet, provoque la même chute graduelle du pH en même temps que l'élimination ammoniacale est en moyenne nettement diminuée. Il faut souligner que, très longtemps après la cessation d'ingestion d'eau de Vals, la dénivellation des constantes moyennes s'est encore maintenue.

Lorsque, cependant, au bout d'un mois, les constantes furent revenues aux environs de leur valeur initiale, l'eau ordinaire fut remplacée par l'eau alcalinisée artificiellement. Malgré la faible concentration alcaline de cette dernière eau, l'effet constaté a été diamétralement opposé à celui de l'eau de Vals : l'acidité réelle a diminué dès les premiers jours, l'ammoniaque suivant ici une variation inverse, d'ailleurs de très faible amplitude ; la constante d'Hasselbalch revient et se maintient à sa valeur initiale alors qu'elle avait considérablement baissé au cours des deux épreuves : Contrexéville et Vals.

Les variations importantes que la constante d'Hasselbalch subit du fait de la simple substitution d'une eau aussi faiblement minéralisée que l'eau de Contrexéville, à l'eau ordinaire de distribution de ville (variations qui vont de 40 à 10), enlèvent évidemment la plus grande partie de sa valeur clinique à la recherche de ce test.

Walter et Nepveux, en 1935, se basant sur les inconvénients présentés par l'étude du pH urinaire et de la dose-seuil de Desgrez, se basant d'autre part sur la nécessité d'examens faciles pour être assez nombreux, ont pris pour

test du contrôle de la cure de Vichy sur l'équilibre acide-base, ce que Goiffon appelle l'acidité urinaire totale, c'est-à-dire la somme des acides libres (ou acidité de titration) et des acides combinés, c'est-à-dire saturés par l'ammoniaque (ou acidité formelle).

Cette acidité totale, compte tenu du jeu du fonctionnement rénal, est généralement considérée comme une image fidèle de l'équilibre acide-base du sang ; mais comme elle varie avec l'importance de l'alimentation azotée, force est d'établir un rapport entre cette acidité et l'urée prise comme index de l'alimentation azotée ; on saura de cette façon si l'azote ingéré justifie ou non la réaction constatée; mais surtout le rapport AT/U donnant des chiffres à peu près constants permettra une facile comparaison des résultats.

Les examens ont eu avant tout pour but de connaître les réactions immédiates d'un sujet à l'eau de Vichy. Le rapport AT/U a été étudié dans les urines avant et après ingestion d'eau ; la même épreuve a été faite en cours de cure parfois, en fin de cure toujours ; elle a pu être répétée plusieurs années de suite chez quelques sujets.

Le sujet ingère à jeun, le premier jour de sa cure, 80 grammes d'eau de Chomel en deux prises de 40 grammes à une demi-heure d'intervalle. Les urines étaient recueillies immédiatement avant le premier verre et deux heures après. L'acidité normale était exprimée en cc de NaOH N/10 et l'urée en grammes ; le rapport AT/U varie de 30 à 40. Les chiffres supérieurs à 40 correspondent donc à l'acidurie, ceux inférieurs à 30, à l'alcaliurie. On appelle réaction nulle, un cœfficient qui ne change pas du tout sous l'influence de 80 grammes d'eau, et de façon toute conventionnelle, réaction minime, une variation qui n'excède pas 4, réaction moyenne une variation entre 4 et 10, forte une réaction supérieure à 10. Enfin, eu égard aux doses qu'on fait absorber habituellement, on appelle cure douce une dose supérieure ou égale à 500 grammes, et cure moyenne celle qui correspond à des chiffres intermédiaires.

En somme, ce qui paraît émerger de ces constatations, c'est que l'état initial de l'individu ne présage rien en lui-même, pas plus que le sens de sa réaction. Un sujet fortement alcalin à cœfficient 6 — ce qui est extrêmement bas — mais qui ne change pas, qui reste à 6 après la première ingestion d'eau, supporte une cure énergique sans

difficulté ; sa cure d'ailleurs va progressivement l'acidifier : il sera à 23 au dernier jour. Par contre, un malade alcalino-urique à 23 et qui d'emblée passe à 37 — réaction qui pourrait paraître heureuse puisqu'elle le remet immédiatement dans la normale — n'arrive à supporter que des quantités d'eau minimes, sa réaction initiale a été trop forte.

Il en est de même chez les aciduriques initiaux ; un sujet à chiffre initial élevé et qui s'abaisse brutalement après la première prise d'eau, passant de 80 à 25 (ce dernier chiffre singulièrement plus près de la normale que le premier), va faire une cure extrêmement difficile à mener; alors que tel sujet, également hyperacide à 57 et qui va augmenter encore d'emblée à 58 — ce qui l'éloigne plus encore de la normale — supportera des masses considérables d'eau, comme l'annonçait sa réaction initiale minime ; fait remarquable, ces doses d'eau vont peu à peu le ramener à la normale.

En résumé, la cure de Vichy, contrairement à ce que l'on pourrait attendre, n'alcalinise pas forcément les malades (chose d'ailleurs déjà maintes fois constatée). Par ailleurs, on note que la fatigue ne paraît nullement être l'accessoire obligé des équilibres extrêmement éloignés de la normale, qu'il s'agisse d'alcaliurie ou seulement d'acidurie ; les sujets doivent sans doute s'adapter à leur équilibre humoral quelqu'anormal qu'il paraisse ; c'est seulement l'instabilité de celui-ci qui paraît s'accompagner de troubles. Enfin, du point de vue de la posologie hydrominérale, la tendance des équilibres anormaux vers la normale, telle qu'elle est révélée par l'étude du coefficient AT/U dans les conditions que nous avons vues, n'a pas d'emblée la signification favorable qu'elle paraîtrait devoir comporter ; si elle est trop brutale, elle dénote un état de déséquilibre, une sensibilité aux moindres influences et impose une thérapeutique extrêmement prudente.

En poussant plus avant et en voulant tirer des conclusions des épreuves pratiques en cours et en fin de cure, la difficulté devient extrême ; l'épreuve est faite à ce moment, en effet, avec des doses d'eau différentes et des sources variables d'un sujet à l'autre ; les influences les plus diverses peuvent encore modifier l'équilibre acide-base ; si bien que de la comparaison de ces épreuves, des impressions plutôt que des précisions se dégagent.

D'une part, si dans l'épreuve le retour brutal vers la

normale n'a pas la signification qu'on pourrait espérer, par contre, au fur et à mesure que l'on se rapproche de la fin de la cure, le cœfficient AT/U à jeûn tend à se rapprocher de la normale. Ce fait concorde avec la régularisation de la réserve alcaline observée par GLENARD, MATHIEU DE FOSSEY et MANCEAU.

D'autre part, la réaction de l'équilibre acide-base sous l'influence de l'eau reste toujours synonyme de fatigue ou de réaction de cure à quelqu'époque qu'on la constate ; elle peut se rencontrer en fin de cure chez un sujet qui initialement réagissait peu. Ce fait d'ailleurs correspond en général à des sujets qui, après une cure forte et sans incidents, ont l'impression vers le dix-huitième ou le vingtième jour qu'ils sont en quelque sorte saturés et qu'à partir de ce moment ils ne supportent plus aussi bien l'eau. Enfin, on a déjà vu que l'état d'équilibre des malades ou l'aspect de leur réaction ne correspondait pas à des maladies, mais que chaque malade avait son équilibre propre et sa réaction propre à un moment donné, car d'une année à l'autre, les mêmes individus peuvent avoir des réactions de type ou de sens opposés, réactions auxquelles, dans la majorité des cas, correspond une façon fort différente de supporter la cure ; cette constatation biologique est intéressante qui corrobore ce fait très connu des cliniciens de Vichy, de réactions à la cure souvent fort différentes d'une année à l'autre chez le même sujet.

Et les auteurs de conclure : les réactions immédiates de l'équilibre acide-base à l'ingestion d'eau de Vichy telles que les révèlent la comparaison du cœfficient AT/U immédiatement avant et deux heures après la prise de 80 grammes d'eau de Chomel, paraissent devoir aider dans la conduite de la cure ; la constatation d'une réaction nulle, quel que soit son point de départ, ou minime, quel qu'en soit le sens, permet de présager que, du point de vue général, le sujet pourra supporter l'eau sans grosses réactions. Au contraire ,les variations brutales du cœfficient imposent d'emblée une cure menée d'une façon beaucoup plus prudente.

En cours de cure, la répétition de l'épreuve semble pouvoir indiquer si les mêmes doses peuvent être continuées ou au contraire modifiées. Nous n'entrerons pas de façon détaillée dans la question de savoir comment l'eau minérale peut agir. Tout au plus signalerons-nous que la concentration en sels alcalins de l'eau minérale employée ne suffit pas à elle seule à expliquer le résultat obtenu.

Dans certains cas, on pourra faire appel à l'hypothèse soulevée par Duhot et Polonowski, à laquelle nous avons déjà fait allusion, et qui admet que les eaux minérales favorisent la séparation rénale des acides, le rein n'a pas à lutter par une surproduction d'AmOH contre le relèvement de l'acidité réelle du milieu intérieur.

Dans d'autres cas, il pourra être opportun de rappeler avec Lescœur que l'absorption de certains sels, chlorure de Ca par exemple, diminue le pH urinaire bien que leur solution soit neutre.

Sans doute ces sels sont-ils capables de favoriser dans l'organisme les phénomènes de précipitation qui orientent vers l'intestin les valences basiques, au lieu de les laisser cheminer normalement vers l'urine. C'est peut-être là l'explication du phénomène observé avec certaines eaux minérales.

3° Equilibre acide-base du sang et eaux minérales.

Par suite de l'importance de la barrière rénale et du peu de rapport des réactions acido-basiques urinaires avec l'évolution du tableau clinique, certains auteurs ont préféré étudier les modifications sanguines sous l'action des cures thermales.

Deux éléments permettent de déterminer les modifications acido-basiques du sang : le pH sanguin et la réserve alcaline.

Les modifications physiologiques du pH sanguin n'étant pas assez étendues pour permettre pratiquement des déductions intéressantes, c'est aux modifications de la réserve alcaline qu'on a l'habitude de s'adresser.

C'est ce qu'ont fait, dans le cas particulier des eaux minérales, Glénard, Mathieu de Fossey et Manceau, dès 1927. Pour mesurer la réserve alcaline, ces auteurs ont utilisé la méthode de Van Slyke, qui fournit comme valeur moyenne 60 volumes de CO^2 pour 100 de plasma, avec des oscillations extrêmes de 55 à 70, au-delà desquelles commencent les variations pathologiques d'acidose au-dessous, d'alcalose au-dessus. Sur dix-neuf malades a été établie la réserve alcaline sanguine au début et à la fin de la cure, en même temps qu'étaient notés le pH colorimétrique des

urines, le taux des sels ammoniacaux en NH3 par litre, l'acidité apparente en cc de NaOH N/1 et la quantité d'urée par litre.

Du tableau où les auteurs ont classé leurs malades, par ordre de réserve alcaline croissante avant toute ingestion d'eau minérale, il ressort qu'au lieu de voir la réserve alcaline s'accroître constamment sous l'influence de la cure, on s'aperçoit que les réserves alcalines basses sont relevées vers l'alcalinité, les moyennes très légèrement alcalinisées et les fortes nettement acidifiées. En d'autres termes, les modifications de l'équilibre acide-base amenées par la cure de Vichy, se caractérisent surtout par une tendance au retour vers la normale de la réserve alcaline, quelqu'ait été le sens de la déviation à l'arrivée. Les eaux n'ont donc pas une action constamment alcalinisante.

En examinant les variations de la réserve alcaline au cours de la cure selon les maladies traitées, on voit que :

1° Dans les cas de diabète avec dénutrition et malgré l'acidose de certains malades à l'arrivée, la cure thermale a eu très peu d'effets alcalinisants. Ceci mérite d'être rapproché du fait que de tels cas sont une contre-indication formelle pour le traitement hydro-minéral et prouvent l'intérêt de ces recherches sur l'équilibre acido-basique.

2° Dans les cirrhoses, la réserve alcaline, en général faible à l'arrivée, s'élève considérablement au cours de la cure, s'accompagnant d'un accroissement parallèle de la concentration ionique urinaire dans le sens de l'alcalinité. C'est chez les malades de ce genre que l'action alcalinisante de la cure est la plus marquée.

3° Dans les insuffisances hépatiques liées à des troubles intestinaux et biliaires, il n'a pas été constaté d'acidose, mais une réserve alcaline normale ou parfois augmentée.

4° Chez les hyperuricémiques, la réserve alcaline reste dans les limites de la normale et il y a, en général, tendance à son élévation pendant la cure. Si l'hyperuricémie s'accompagne de troubles rénaux, l'acidité ionique urinaire ne suit pas l'augmentation de la réserve alcaline et reste la même, ce qui prouve l'inconstance du parallélisme entre le pH urinaire et la réserve alcaline du sang.

Les auteurs n'ont pas seulement étudié cette réserve alcaline au début et à la fin de la cure, mais aussi ces

modifications de suite après l'ingestion d'eau thermale au griffon. Les changements qui se produisent alors sont uniquement perceptibles pendant la demi-heure qui suit l'ingestion. Pour 100 grammes d'eau de la Grande-Grille, l'élévation est de 2 à 6 volumes d'acide carbonique, et en général, son maximum apparaît vingt minutes après l'ingestion de l'eau.

Pendant ce temps, l'acidité ionique urinaire n'est pas encore modifiée. Cette modification ne se manifeste qu'au bout d'une demi-heure à trois-quarts d'heure après la prise d'eau par élévation du pH. A ce moment, la réserve alcaline du sang a déjà repris sa valeur antérieure sans aucun changement.

Si l'on suit d'autre part les modifications de la réserve alcaline au jour le jour pendant la cure, deux éventualités peuvent se produire : ou bien et le plus souvent la réserve alcaline tend constamment et progressivement vers la normale, en cas d'acidose comme d'alcalose ; ou bien la réserve alcaline augmente rapidement et s'élève d'une façon très sensible, surtout vers le dixième jour, au point de dépasser parfois 80 (deux cas). Cette élévation se manifeste cliniquement par de la céphalée, des crises migraineuses chez les malades prédisposés à ce genre de symptômes, ou par de l'inappétence, de l'asthénie et de la constipation.

Ces troubles, qui correspondent à ce qu'on désigne en général sous le nom de Crise Thermale, cèdent à une dérivation intestinale par un purgatif, et la réserve alcaline, dans les jours qui suivent, se rétablit progressivement vers la normale. Cette poussée passagère d'alcalose qui se produit dans la première moitié de la cure, survient toujours chez des malades présentant un syndrome intestinal colitique ou une déficience du fonctionnement rénal.

L'action des eaux de Challes sur la réserve alcaline du sang fut étudiée en 1935 par Rathery, Wolff et Rangier. La réserve alcaline, qui était normale avant la cure dans tous les cas examinés, ne subit que des variations pratiquement nulles au cours de la cure, sauf dans un cas où elle s'élève de 52,8 à 63,3.

Bien que l'acidose que l'on rencontre dans le jeûne se distingue de l'acidose diabétique par le fait qu'elle est toujours modérée et qu'elle ne s'accompagne jamais de troubles du métabolisme azoté, son mécanisme présente des relations étroites avec celui de l'acidose diabétique. C'est

pour cela, et également parce que le jeûne constitue un moyen expérimental pratique de déclencher l'acidose, que Sauzet (1935) s'en est servi pour l'étude de l'eau minérale de La Bourboule.

Cet auteur a soumis à l'inanition des lots de deux cobayes de poids voisins dont l'un servant de témoin n'absorbait que de l'eau pure et dont l'autre ingurgitait chaque jour 15 cc d'eau de La Bourboule-Choussy. Chez ces animaux, le dosage de la réserve alcaline du sang par la méthode de Slyke a montré que cette eau combattait l'acidose du jeûne en maintenant le taux de la réserve alcaline aux chiffres de : 9,5, 11,8, 15,54, par exemple, contre respectivement : 4, 5, 9,90 chez les animaux témoins. L'auteur attribue cette action à l'eau de La Bourboule sur le maintien de la réserve alcaline, à la teneur en bicarbonate de soude de cette eau, et il rapproche ses propres résultats de ceux publiés par Mouriquand et ses collaborateurs (1928) et suivant lesquels, dans l'inanition totale chez le cobaye, l'administration de bicarbonate de soude à la dose de 0 gr. 60 par jour maintenait à la normale le taux de la réserve alcaline au troisième et au cinquième jour.

Max Vauthey, au cours d'expériences qui avaient pour but de contrôler si, d'après les travaux d'Uchocka (1929), il y avait un corollaire entre la réserve alcaline et la formule leucocytaire sanguine aussi bien à l'état normal que pathologique, a constaté que, sur des lapins recevant pendant vingt jours une ingestion quotidienne de 25 cc d'eau de Vichy Grande-Grille, la réserve alcaline présentait une baisse nette entre le premier et le cinquième jour de la cure (32,7 à 29,3), puis elle se relève et présente une augmentation lente, progressive et régulière pendant les quinze jours suivants, pour arriver à un chiffre supérieur au chiffre initial. Enfin, pendant les cinq jours qui suivent la cessation de la cure, la réserve alcaline subit une hausse plus forte encore en réalisant ainsi finalement une augmentation de 6 points (de 32,7 à 38,7).

Nous placerons ici un travail de Dodel et Dastugue (1937) relatif au traitement hydrominéral expérimental des néphrites aiguës.

Les animaux (lapins) étaient répartis en plusieurs séries de trois individus chacune. Les trois individus nourris de façon identique étaient mis en observation pendant dix à vingt jours. La diurèse journalière, l'urée sanguine et

le poids étaient notés et l'urine analysée au point de vue glucose et albumine.

Puis chaque lapin recevait en injection sous-cutanée 3 à 4 milligrammes d'azotate d'urane par kilog. Le lapin 1 servait de témoin, le numéro 2 recevait 50 cc par jour de sérum physiologique à 9 pour 1.000 en injection sous-cutanée, et le numéro 3 une injection sous-cutanée par jour de 50 cc d'eau du Breuil (bicarbonatée mixte).

Les résultats furent les suivants :

L'animal témoin (numéro 1) est mort au huitième jour. L'animal traité par injection d'eau salée (numéro 2) est mort entre le quatrième et le huitième jour. L'animal traité par des injections d'eau du Breuil survit.

Tous les animaux injectés sont morts habituellement quelques jours avant le témoin, parfois dans le même temps, jamais après.

L'oligurie a été très forte, le chiffre d'urée très élevé. Par contre, la perte de poids a été moins marquée dans l'ensemble que chez les autres animaux intoxiqués.

Ainsi est démontrée, dans les néphrites aiguës ainsi déterminées, l'action nocive du sérum salé et l'action indiscutablement curative de l'eau minérale.

Les auteurs discutent quels sont les facteurs susceptibles d'avoir agi en envisageant notamment les modifications du pouvoir de concentration rénal, de la diurèse, de l'azotémie, de la chlorémie et de la réserve alcaline.

La diminution de la réserve alcaline au cours de la néphrite aiguë chez l'animal a été particulièrement bien montrée par Binet et son école, ainsi que par Rathery, Traissac, Ambard, Schmitt, etc... Rathery et Derot ont établi chez l'homme la place qu'occupe l'acidose rénale, non seulement dans les néphrites aiguës, mais également dans un certain nombre de néphropathies. Or, le bicarbonate a nettement tendance à relever la réserve alcaline et d'autant plus que sa déperdition est moindre (vomissements, diarrhées, diurèse).

Dans le cas de l'eau du Breuil, les auteurs ont donc surtout agi par une médication alcalinisante, mais ce mécanisme n'est peut-être pas le seul, si l'on remarque qu'avec cette eau renfermant deux fois moins de bicarbonate de soude que le sérum bicarbonaté employé par Rathery et

Derot, ils ont pu maintenir en survie des animaux ayant reçu une dose de nitrate d'urane plus forte (4 milligrammes par kilog).

Conclusions.

L'influence exercée par les cures hydro-minérales, une ingestion d'eau minérale ou des injections (à l'animal) de ces mêmes eaux, constitue un chapitre déjà bien fouillé de l'Hydrologie expérimentale.

Comme nous venons de le voir, les auteurs se sont surtout appuyés pour ce qui est des tests urinaires, sur les variations de la réaction ionique, de l'ammoniaque totale, du cœfficient ammoniacal, de l'acidité urinaire totale et, pour ce qui est des modifications sanguines, sur les valeurs de la réserve alcaline.

Incontestablement, dans bien des cas, les eaux minérales sont capables de provoquer une véritable alcalinisation de l'organisme. Mais le point le plus intéressant mis en évidence par les différents chercheurs, et dont l'importance est d'autant plus considérable qu'on peut trouver des résultats analogues dans beaucoup d'autres domaines, est que les eaux minérales ont tendance à ramener l'équilibre acide-base de l'organisme à sa valeur normale quelle qu'ait été cette valeur au début de la cure.

CHAPITRE IV

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES

I. — RECHERCHES « IN VITRO » : GLYCOLYSE.

II. — RECHERCHES SUR L'ANIMAL.

A) Glycémie.
B) Cœfficient glycémique horaire.
C) Hyperglycémie.
D) Indice chronique résiduel.
E) Glycosurie.
F) Glycogène et Amylase hépatiques.

III. — RECHERCHES SUR L'HOMME.

A) Glycémie.
B) Hypoglycémie.
C) Hyperglycémie.
D) Indice chromique résiduel plasmatique.
E) Glycosurie.
F) Corps cétoniques.
G) Indice chromique résiduel urinaire.

IV. — CONCLUSIONS.

1° Recherches « in vitro » : Glycolyse.

Le sucre du sang recueilli « in vitro », diminue jusqu'à disparaître. C'est pour éviter la glycolyse et les importantes erreurs qu'elle pourrait provoquer, que le dosage de la glycémie n'est pratiqué qu'après prélèvement du sang sur une substance fixatrice ,le fluorure de sodium en particulier.

Puech et Monnier, de Montpellier (1943) ont recherché l'influence de quelques eaux minérales sur cette glycolyse spontanée. Ils ont également étendu leurs investigations à la glycolyse de solutions glucosées en présence de facteurs glycolytiques adéquats.

Le sucre était dosé par la méthode de Baudoin ; pendant toute la durée des manifestations successives, le sang ou les solutions glucosées étaient laissés au bain-marie à 34°.

A) *Action des eaux minérales sur la glycolyse du sang.*

L'action des eaux minérales sur la glycolyse du sang avait déjà été recherchée par Loeper, Mougeot et Aubertot en 1933. Toutefois, ces auteurs n'avaient vérifié l'évolution de la glycémie que vingt-quatre heures après la prise de sang et le dosage initial ; de plus, ils n'ont étudié que des sangs normaux.

Puech et Monnier ont pratiqué un dosage immédiatement après le prélèvement et successivement 1 h. 30, 8 heures, 24 heures et parfois 29 et 32 heures après le début de l'expérience.

2 cc d'eau minérale étaient ajoutés à 10 cc de sang. Les résultats obtenus permettent d'opposer les non-diabétiques et les diabétiques.

La glycolyse des premiers n'est pratiquement pas modifiée par les eaux minérales employées. Il n'en est pas de même en ce qui concerne les diabétiques, chez lesquels certaines sources minérales produisent un relèvement du « clocher glycémique » (augmentation passagère de la glycémie qui se situe dans la règle entre la quatrième et la huitième heure de l'autoglycolyse du sang chez les diabétiques) qui est plus marqué et s'inscrit plus précocement sur la courbe de glycolyse, puis par une chute consécutive du sucre sanguin plus accentuée à la fin de l'expérience.

C'est ce que produisent les sources alcalines de Vichy et de Vals (Vichy-Célestin, Grande-Grille, Chomel ; Vals-Constantine, Précieuse, Saint-Jean).

Les modifications sont plus nettes avec les eaux non floculées qu'avec les eaux floculées. Une solution témoin de bicarbonate de soude à 12 pour 1.000 reste à peu près sans influence.

Un relèvement analogue du clocher glycémique s'observe avec les eaux minérales sulfurées d'Uriage (chlorurées, sulfurées, calciques, isotoniques), de Camoins (sulfurées, calciques), de Balaruc (chlorurées, isotoniques).

L'eau d'Evian et une solution salée physiologique sont sans action.

B) *Action des eaux minérales sur la glycolyse des solutions glucosées.*

Comme agent glycolytique vis-à-vis des solutions glucosées, les mêmes auteurs se sont servis de levure et d'extraits musculaires.

a) En présence de levure :

On utilisait 10 cc de solution glucosée à 1 à 3 pour 1.000 dans l'eau minérale étudiée avec 1 cc de solution de levure, au bain-marie à 34°.

Glycolyse très rapide, baisse des deux-tiers du sucre en 30 à 45 minutes.

L'action des eaux minérales est ici très faible. Uriage est sans action, tandis qu'Evian est plus active que sur le sang.

b) En présence d'extraits musculaires :

Les eaux minérales de Vals augmentent la glycolyse, surtout Précieuse, puis Constantine et Saint-Jean.

2° Recherches sur l'animal.

A) *Glycémie.*

L'étude de l'action de certaines eaux minérales sur la glycémie chez les animaux a été entreprise par de nombreux auteurs, qui utilisèrent principalement le chien et le lapin comme sujets d'expériences.

Sur le chien dépancréaté, le P. Roques et P. Valdiguié, avec l'eau Viguerie d'Ax-les-Thermes en injections,

notèrent tout d'abord une augmentation précoce de la glycémie commençant de 30 à 60 minutes après l'injection et prenant fin deux à trois heures après, puis un abaissement secondaire du glucose sanguin au-dessous du taux primitif persistant encore six heures après.

E. Chabrol et J. Salet, opérant ainsi en injection sur le chien, obtiennent les résultats suivants :

— Avec Vals : hyperglycémie 2 fois, hypoglycémie 7 fois sur 17 cas.

— Avec Choussy-Perrière, La Bourboule, Vittel et Contrexéville, aucune variation importante de la glycémie.

Plus nombreux furent les auteurs qui choisirent le lapin comme animal d'expérience. Parmi eux, citons :

Clogne R., Courtois A. et Pierret R. avec l'eau de La Bourboule-Choussy en injection quotidienne de 20 à 25 grammes.

—Avec l'eau prise au griffon, le taux de la glycémie passe de 0,85 à 0,70 et même 0,50 pour 1.000 au quatrième jour.

— Avec l'eau embouteillée depuis un à huit mois, glycémie constante ou même légère augmentation de 0,85 à 0,95 pour 1.000.

Proust R. utilise l'eau de La Bourboule-Choussy en bouteilles, mais radioactivée artificiellement, et la même, en bouteille, mais non radioactivée ; dans les deux cas en injections intra-parenchymateuses.

— Avec l'eau radioactivée : baisse de la glycémie.

— Avec l'eau non radioactivée : aucune variation sensible.

Creyx M. et Cazaux P. expérimentent avec l'eau de Vichy Grande-Grille embouteillée, en injections sous-cutanées de 10 cc. La glycémie moyenne des animaux d'expériences était de 1,06 pour 1.000 avant toute injection. Le dosage a été fait par la méthode de Hagedorn et Jensen. Sous l'action de l'eau de Vichy Grande-Grille, la glycémie du lapin normal tend à s'abaisser. Elle atteint sa valeur la plus basse environ 1 h. 30 après l'injection, puis tend à remonter lentement.

Mestries, en 1936, étudie l'eau de La Bourboule-Choussy. Avec l'eau prise au griffon, et sur des lapins (en injections), la glycémie, de 0,85, baisse à 0,70 et même 0,50 pour 1.000.

L'eau en bouteilles donne peu de résultats, tandis que l'eau radio-activée artificiellement provoque également une chute de la glycémie.

Chabrol, Cottet et Sallet (1936), en injectant lentement au chien pendant plusieurs heures des eaux de Vals, La Bourboule et Vichy par voie mésenthérique, ont constaté que le chiffre des glucides ne subissait guère de variations appréciables.

B) *Coefficient glycémique horaire.*

Max Vauthey a étudié chez le lapin l'action de l'eau de Vichy-Hôpital sur le cœfficient glycémique horaire qui se définit ainsi : taux glycémique après une heure, moins taux initial.

L'eau de Vichy-Hôpital abaisse constamment ce cœfficient.

C) *Hyperglycémie.*

Fleig, en 1909, a établi que chez un chien dépancréaté et présentant une forte glycémie, les injections d'eau minérale de La Bourboule-Choussy amenaient une diminution de la quantité de sucre éliminé.

D'autres auteurs ont entrepris l'étude de l'action des eaux minérales sur l'hyperglycémie provoquée chez les animaux par l'injection sous-cutanée de solutions glucosées (épreuves témoins). Pour l'étude de cette action, le glucose est dissous dans l'eau minérale à étudier.

Duhot et Cuvellier (Mlle) notèrent sur le lapin, avec les eaux de Vichy, La Bourboule, Pougues Alice, Uriage, Allevard, Eaux-Bonnes, Enghien, une diminution de l'intensité de l'hyperglycémie provoquée.

Les eaux de Pougues-Saint-Léger, de Karlsbad, de Contrexéville et d'Evian n'ont par contre apporté aucune modification au xréactions hyperglycémiques.

Avec le chien, ces mêmes auteurs opérèrent par injections intra-veineuses ; dans l'ensemble, les résultats confirment ceux obtenus chez les lapins.

Max Vauthey étudie l'action de l'eau de Vichy-Hôpital sur les lapins.

— Avec l'eau en bouteilles et par injections, il obtient un abaissement de l'hyperglycémie provoquée de 31 à 42 %,

— Avec l'eau prise au griffon et en injections, l'abaissement varie de 37 à 50 %.

— Avec l'eau prise au griffon et en ingestion, la baisse atteint 50 à 64 %.

Baltacéano et Vasiliu, de Bucarest, ont constaté sur des chiens porteurs d'une fistule biliaire permanente, que dans le cas du glucose dissous dans l'eau minérale sulfureuse (source n° 5 d'Olanesti, Roumanie), l'hyperglycémie provoquée était moins accentuée tant pour le sucre biliaire que pour le sucre protéïdique, que lorsque la glucose était dissous dans de l'eau pure.

D) *Indice chromique résiduel.*

Par des expériences sur le lapin et le chien, Duhot et Mlle Cuvelier ont étudié sous l'action de certaines eaux minérales, les variations de l'I. C. R., tel qu'il a été défini par Polonowski et Warembourg : les produits intermédiaires du métabolisme glucidique constituent une partie importante de l'Indosé ternaire du plasma. A celui-ci correspond l'indice chromique résiduel (Polonowski), qu'on mesure de la façon suivante : le sang, rend incoagulable par le fluorure de sodium, est centrifugé et le plasma déféqué par l'acide tungstique ou par l'hydroxyde de cadmium; le filtrat est oxydé dans des conditions bien précises par un mélange sulfochromique ; un titrage iodométrique permettant de déterminer, à la fin de l'opération, l'excès de bichromate employé. L'indice chromique total et la quantité de bichromate N/10 nécessaire pour oxyder un cc de plasma déféqué. Si l'on retranche de cet indice la quantité de bichromate qui a servi à oxyder le glucose (quantité calculée d'après l'indice chromique du glucose 1,33 et la glycémie dosée sur le même filtrat de défection), on obtient l'I. C. R. Sa valeur normale chez l'homme à jeûn varie entre 0,30 et 0,50.

Cet indice permet d'apprécier dans une certaine mesure la valeur de l'indosé plasmatique.

Duhot et Mlle Cuvelier, dans leurs expériences sur le lapin, injectaient par voie sous-cutanée 2 gr. de glucose par kilogr. d'animal dissous d'abord dans de l'eau distillée (épreuves témoins), puis dans les différentes eaux minérales étudiées (huit jours après).

Avec les eaux de Vichy, La Bourboule et Pougues Alice,

l'I. C. R. ne subit que de faibles variations plutôt dans le sens d'un abaissement.

Pougues-Saint-Léger, Karlsbad, Contrexéville et Evian n'ayant par contre apporté aucune modification.

L'eau d'Uriage abaisse très nettement l'I. C. R. qui prend des valeurs bien inférieures à celles de l'I. C. R. à jeûn.

Afin d'étudier plus commodément les variations de l'I. C .R., ces deux auteurs ont remplacé le lapin par le chien et ont déterminé l'hyperglycémie par injection ultra-veineuse de 250 cc de sérum glucosé isotonique pour un chien de 7 kilogs. Dans ces conditions, l'I. C. R. subit une élévation suffisante pour permettre l'étude de l'action des différentes eaux minérales.

Quelques jours après, le glucose est dissous dans ces différentes eaux. Dans l'ensemble, les résultats obtenus confirment ceux déjà observés chez le lapin.

E) *Glycosurie.*

L'eau de La Bourboule-Choussy a servi à plusieurs auteurs d'élément d'expérience.

— Fleig (1909) a pu, chez un chien dépancréaté partiellement, abaisser fortement la glycosurie ainsi provoquée, en pratiquant une série d'injections quotidiennes d'eau de Choussy. Le taux du sucre éliminé passa de 39 gr. à 3 gr. 25 pour 1.000.

— Clogne, Courtois et Pierret (1930), sur le chien dépancréaté, observent également une diminution de la quantité de sucre éliminée, sous l'action d'injections d'eau de Choussy.

Max Vauthey (1934), par des expériences nombreuses et répétées sur l'animal, conclut que l'eau de Vichy détermine une diminution de la glycosurie provoquée. L'eau prise au griffon et en ingestion ayant une action plus marquée et plus intense que l'eau injectée sous la peau.

F) *Glycogène et Amylase hépatiques.*

D'après A. Kern et E. Stranski, l'administration pendant quatre semaines d'eau de Karlsbad augmente le taux du glycogène hépatique des lapins et des cobayes chez 50 % des animaux ; pas d'action à ce point de vue chez les rats,

La source de Karlsbad détermine également une activation de plus de 30 % de l'amylase hépatique chez 50 % des animaux traités. La teneur du foie en graisses, en glutathion réduit, en lipase et en phosphates n'est pas modifiée par la même eau.

3° Recherches sur l'homme.

A) *Glycémie.*

Evolution de la glycémie pendant la cure hydro-minérale chez l'homme normal.

Mathieu de Fossey et Rouzaud (1931), étudiant l'action de l'eau de Vichy (Grande-Grille, Chomel et Hôpital) prises au griffon par des sujets normaux, ont vu chez tous un abaissement de la glycémie de durée variable, avec retour à la normale entre la deuxième et la troisième heure.

B) *Hypoglycémie.*

Plus intéressantes évidemment sont les recherches relatives aux variations de la glycémie chez des sujets pathologiques.

Pierry, Enselme et Mlle Nury (1937) ont étudié un cas d'hypoglycémie avec acidose (bien entendu sans diabète), probablement d'origine hépatique, traité par la cure de Brides (source Hybord).

Ils ont observé une élévation de la glycémie accompagnée d'une augmentation de la réserve alcaline et de la disparition des corps cétoniques dans l'urine.

Il s'agit de cas très rares et sur lesquels il est impossible de s'étendre davantage.

C) *Hyperglycémie.*

Dans cette question de l'influence des eaux minérales sur les états d'hyperglycémie, nous avons suivi le plan adopté par Duhot dans sa revue générale de 1939, en la complétant par un certain nombre de références additionnelles. Les hyperglycémies relevant de la thérapeutique hydro-minérale sont à considérer suivant qu'elles sont non-diabétiques ou diabétiques.

a) Hyperglycémies non diabétiques.

Les hyperglycémies qui doivent surtout retenir notre

attention sont d'origine hépatique. La glycémie se trouve augmentée considérablement dans deux cas : congestion hépatique et insuffisance de la fonction glycogénopexique, souvent consécutive à des troubles gastro-intestinaux.

Ces hyperglycémies sont pleinement justiciables des cures à action hépatique. La cure de Vichy, en tout premier lieu, exerce sur elles une heureuse influence ; sur ces troubles encore purement fonctionnels, son efficacité est grande et parfois définitive. Il est habituel de voir régresser ou même disparaître l'hyperglycémie, en même temps que s'atténuent les autres signes d'insuffisance hépatique.

M. G. Verdeau, puis M. et Mme Verdeau, ont montré combien les hyperglycémies aglycosuriques bénéficient de la cure de Vichy, les succès étant plus fréquents et plus complets dans les hyperglycémies faibles ou moyennes, que dans les hyperglycémies fortes (au delà de 1 gr. 60). Les résultats favorables sont obtenus immédiatement dans un tiers des cas, à distance dans un autre tiers des cas ; dans le dernier tiers, ils sont par parties égales soit éphémères, soit inexistants.

Ces mêmes auteurs, avec Biscons, ont également noté après la cure la diminution fréquente de l'hyperglycémie chez des hépatiques coloniaux ou paludéens.

Châtel-Guyon et Brides sont recommandables chez les hyperglycémiques présentant un syndrome entéro-hépatique avec constipation ou état pléthorique.

Contrexéville, Vittel peuvent convenir aux hyperglycémies liées à la congestion du foie avec insuffisance hépatique légère. Decaux a signalé une diminution parfois sensible de la glycémie chez les goutteux traités à Vittel. Paillard indique que l'hyperglycémie prédiabétique s'améliore franchement au cours de certaines cures de diurèse.

Quant à l'hyperglycémie d'origine basedowienne, elle est justiciable de Néris, Bains-les-Bains, Bourbon-Lancy ou Royat, suivant que prédominent les troubles nerveux ou circulatoires.

Bien qu'il y ait lieu de faire des réserves sur la valeur de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée au point de vue strictement hépatique, il faut signaler que MM. Labbé, Nepveux et Tamalet, soumettant à cette épreuve un certain nombre d'hépatiques avant et après la cure, ont constaté l'abaissement du taux glycémique et la réduction de l'aire d'hyperglycémie provoquée.

MM. Desgrez, Rathery et Lescœur ont également noté l'amélioration de l'hyperglycémie provoquée dans trois cas sur cinq.

Mathieu de Fossey et Rouzaud, pratiquant l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée et faisant suivre l'absorption de la solution glucosée par l'absorption une demi-heure après d'eau de Vichy-Hôpital, ont noté un abaissement notable de la courbe de l'hyperglycémie.

Rathery, Wolff et Rangier, par des épreuves d'hyperglycémie provoquée, ont noté que sous l'action de l'eau de Challes, la glycémie augmentait tout d'abord, pour passer ensuite à un taux égal ou inférieur à la glycémie à jeûn.

b) Hyperglycémies diabétiques.

La thérapeutique hydro-minérale s'inspire de la distinction formelle entre les deux grandes formes de diabète.

Le diabète simple, sans dénutrition, correspondant au type ancien de diagète gras avec gros foie, traité par le régime alimentaire sans indication à l'emploi de l'insuline, trouve dans la cure thermale sa médication de choix, universellement reconnue.

La cure alcaline de Vichy tient incontestablement le rôle principal. A l'action primordiale de l'eau minérale (Hôpital, Grande-Grille, Chomel) judicieusement choisie et dosée, viennent s'ajouter les pratiques adjuvantes (hydrothérapie, physiothérapie). Cette cure élève le cœfficient d'assimilation glucidique ; elle abaisse le taux de la glycémie et de la glycosurie. Les résultats sont d'autant plus nets que la note hépatique est plus marquée.

Les constatations cliniques si anciennes et si constantes ont été complétées de nos jours par l'étude de la glycémie en série par les méthodes de microdosages.

Signalons d'abord que, étudiant l'action immédiate de l'ingestion de 200 gr. d'eau des sources Grande-Grille, Chomel, Hôpital, prises au griffon par des sujets hyperglycémiques non diabétiques et diabétiques, Mathieu de Fossey et Rouzaud (1931) ont vu chez tous un abaissement de la glycémie de durée variable avec retour à la normale entre la deuxième e tla troisième heure (sauf pour Grande-Grille dans certains cas de gros foie avec hypertension portale).

Les résultats les plus intéressants sont ceux que fournissent les examens de sang avant et après la cure.

Rappelons les moyennes relevées par Rouzaud sur deux groupes de malades comparables au point de vue clinique et biochimique :

Premier groupe, comprenant des diabétiques qui sont des hépatiques avérés. Glycémie à l'arrivée : 2 gr. 83 ; au départ : 2 gr. 16.

Deuxième groupe, comprenant des diabétiques hypertendus sans cholémie, du type goutteux. Glycémie à l'arrivée : 3 gr. 07 ; au départ : 2 gr. 60.

Les effets sont d'autant meilleurs que l'hyperglycémie diabétique est plus récente.

Rathery, Lescœur, de Traverse, et Mlle Patin (1933), instituant avec l'eau de Vichy-Hôpital embouteillée un traitement de vingt et un jours, ont obtenu chez les diabétiques simples une baisse de la glycémie qui a été plus marquée que la baisse obtenue avec une solution bicarbonatée de teneur analogue à celle de l'eau minérale utilisée.

Labbé, Nepveux et Tamalet (1924), appliquant à un certain nombre de diabétiques la mesure du triangle de l'hyperglycémie provoquée qu'ils ont employée chez les hépatiques, ont observé une diminution marquée de la réaction d'hyperglycémie provoquée, sous l'influence du traitement hydrominéral (aires passant de 3,30 à 2,13 ; de 3,52 à 2,28 ; de 1,15 à 0,98).

Rathery, Lescœur, de Traverse et Monnery ont constaté (1926) qu'au cours de la cure de Vichy, la baisse de l'hyperglycémie ne commençait que lorsque la glycosurie était pratiquement tombée à zéro.

Les autres cures bicarbonatées : Vals, Le Boulou, sont également utilisables avec une moindre souplesse de moyens thérapeutiques.

La cure bicarbonatée sodique et arsenicale de La Bourboule s'adresse de préférence à certaines formes simples de diabète infantile ou juvénile, aux diabétiques avec anémie, asthénie, amaigrissement, ou aux diabètes compliqués de manifestations cutanées.

Clogne, Courtois et Pierret (1930), dosant le sucre du sang avant, pendant et après la cure dans cette station chez les diabétiques sans dénutrition, ont enregistré des réductions très notables de l'hyperglycémie.

Par contre, Grandpierre, en 1939, ne note aucune

variation dans la glycémie, que l'eau de Choussy soit ingérée à doses fortes ou faibles.

La cure bicarbonatée calcique de Pougues, plus douce, doit être réservée aux diabétiques de moindre résistance générale : enfants, vieillards.

Les stations sulfatées calciques : Contrexéville, Vittel, Capvern, peuvent recevoir les petits diabétiques hépatiques, les diabétiques goutteux.

Pour Paillart et Fauvert (1937), l'hyperglycémie n'est bien influencée par la cure de Vittel que si l'on soumet le malade à un régime précis. Il est donc difficile de dire la part qui revient à la cure d'eau et celle qui revient au régime lui-même. Le diabétique pléthorique qui s'améliore réduit généralement son diabète en même temps que sa pléthore.

L'eau minérale sulfurée de Challes possède une action hypoglycémiante, ainsi que l'ont prouvé Vincent et Vexenet en 1936, dont les travaux font suite à ceux de Campanacci, de Burgi et de Gordonoff sur l'action du soufre sur la glycémie.

Les eaux des stations sulfurées sodiques, utilisées en Roumanie dans le traitement du diabète, ne sont guère employées à cet effet dans notre pays. Néanmoins, nous ne pouvons passer sous silence les travaux de Daniel, de Baltacéano et de Vasiliu, de Bucarest (1936) sur l'action hypoglycémiante des eaux minérales d'Olanesti (principalement la source n° 5) chez les diabétiques.

Enfin, avec l'eau sulfatée calcique et magnésienne de Barbazan Romaine, Amouroux, Delas et Mufti (1933) ont obtenu une baisse importante de l'hyperglycémie.

Le diabète avec dénutrition pose des problèmes beaucoup plus difficiles et nécessite les plus grandes précautions. La clinique ne saurait à elle seule fournir les bases de la discussion ; la connaissance du taux de l'hyperglycémie est nécessaire, mais insuffisante : il faut procéder à l'évaluation précise du cœfficient d'assimilation glucidique et adjoindre les examens de laboratoire permettant d'apprécier l'équilibre acido-basique, ainsi que l'état des divers organes. Si la cure est décidée, elle ne peut se faire que sous un contrôle journalier et rigoureux.

En ce qui concerne les eaux de Vichy, le Pr. Rathery, qui s'est particulièrement attaché à l'étude de cette ques-

tion, a suivi une série de malades soumis à une cure de vingt et un jours par eau transportée : source Hôpital prise en trois fois, à jeûn et à la dose de 200 gr. chaque fois ; pour certains, source Grande-Grille ; il a pu classer les effets obtenus en trois groupes, suivant que la cure thermale associée à l'insuline a eu un effet favorable (5 cas), nul (1 cas), ou défavorable (3 cas).

L'action sur la glycémie est inconstante dans les diabètes avec dénutrition (ainsi que Rouzaud l'avait déjà noté).

Chez les sujets préalablement ramenés par un régime strict et l'administration d'insuline à un état d'équilibre relativement satisfaisant ou très satisfaisant, Paul et Max Vauthey (1936) ont obtenu par la cure de Vichy une action utile : diminution de l'hyperglycémie, amélioration de l'état général, et ont pu parfois parvenir à une réduction des doses quotidiennes d'insuline.

En ce qui concerne La Bourboule, certains diabètes avec dénutrition peu accentuée, ou « à la limite de la marge de sûreté » au point de vue acidose, certains diabètes consomptifs vrais chez des sujets résistants et réagissant bien à l'insuline peuvent également y être adressés.

Diverses observations cliniques, depuis les premiers travaux de Gilbert et de Verdalle, ont montré en effet que les diabètes avec dénutrition, surtout au début de leur période évolutive, sont améliorables à La Bourboule.

Utilisant l'eau de Choussy embouteillée à la dose de 450 grammes par jour chez des diabétiques avec dénutrition maintenues à un taux de glycosurie constant, avec glycémie de 3 à 4 gr. par régime fixe et insuline, Rathery, Wolff et Mlle Manjean (1934), ont noté dans presque tous les cas, un abaissement de la glycémie, toutefois ne se maintenant guère après la cessation de l'administration d'eau minérale.

Par contre, et sans aucun doute, les diabètes consomptifs avec acidose et plus particulièrement le diabète infantile grave, ceux qui ne s'améliorent plus par l'insuline, ainsi que ceux qui s'accompagnent de cirrhose hépatique et de tuberculose pulmonaire, représentent des contre-indications formelles aux cures thermales.

Ces faits déjà bien connus ont été confirmés par les observations, appuyées d'analyses, qu'ont publiées Durand-Fardel, Mathieu de Fossey et Binet, le Pr. Marcel Labbé.

D) *Indice chromique résiduel plasmatique.*

M. Polonowski a montré que la fraction dite « indosé plasmatique » comprenait des corps ternaires et réducteurs. Il a préconisé, pour évaluer ces matières réductrices, une méthode basée sur l'oxydation chromique.

Rappelons qu'il a nommé « indice chromique total » du plasma déféqué (I. C. T.) la quantité d'hyposulfite de Na N/10 correspondant au bichromate consomme pour oxyder, dans des conditions expérimentales bien définies, 1 cc de plasma.

L'indice chromique glucidique (I. C. G.) est obtenu après dosage du sucre (méthode Baudouin et Lewin) par le calcul : en multipliant le glucose trouvé, en gramme par litre, par le cœfficient 1,325.

L'indice chromique résiduel (I. C. R.) est la différence I. C. T. moins I. C. G. et correspondant donc à toute substance réductrice autre que le glucose dans le plasma déféqué. Sa valeur chez l'homme normal à jeûn varie entre 0,30 et 0,50 et le rapport I.C.R./I.C.G. entre 0,18 et 0,40.

L'augmentation de l'I. C. R. est le propre des diabétiques et s'accentue surtout chez les diaébtiques graves.

Lescœur et Mlle Patin (1937) ont étudié comment se comportait l'I. C. R. chez les diabétiques en traitement à Vichy (daibètes consomptifs et diabètes acidosiques). Les sujets étaient soumis à un régime constant.

Un fait essentiel est à relever. Dans tous les cas, l'I. C. R. s'est abaissé de façon très nette (de 0,70 à 0,57 ; de 1,17 à 0,77 ; de 1,10 à 0,55 ; de 0,46 à 0,32 ; de 0,56 à 0,36 ; de 1,24 à 0,71). Cette chute est d'autant plus remarquable que la glycémie, ou ce qui revient au même l'I. C. G., qui varie proportionnellement, n'est pas entraînée dans le même mouvement vers le bas. Cette particularité est traduite par l'abaissement constant du rapport I.C.R./I.C.G. qui se produit entre le premier et le dernier de la cure alcaline.

Puech, Monnier, Lazerges et Vacquier (1941) ont étudié les variations de l'I. C. R. sous l'influence de différentes eaux minérales, chez des sujets présentant un diabète simple traité par l'insuline.

Avec l'eau du Boulou (bicarbonatée sodique forte) à la dose de 450 cc par jour, une baisse nette et importante est

enregistrée (différence respective entre les deux indices extrêmes, pour trois observations : 0,76, 0,87, 0,43).

Enfin, avec l'eau sulfurée d'Uriage, en injections de 20 cc par jour pendant quinze jours, on observe une baisse importante de 1,54 pour une observation.

A noter que l'eau d'Uriage entraîne une baisse immédiate de l'I. C. R. (de 0,77 à 0,56).

Dans tous les cas, l'I. C. R. a augmenté dès la cessation de la cure.

Poursuivant leurs précédentes recherches, Puech, Monnier et Lazerges (1943) expérimentèrent l'action sur l'I. C. R. de la source Vals Constanitne (bicarbonatée sodique forte) administrée à des diabétiques et à des cirrhosiques, à la dose de 400 cc par jour.

Chez les diabétiques, dans tous les cas et dès le début de son emploi, il y a baisse très rapide, qui se maintient toute la durée de la cure, l'indice le plus bas étant observé à la fin. L'I. C. R. augmente à nouveau dès que les malades n'absorbent plus d'eau.

Chez les cirrhotiques, l'I. C. R. peut être normal ou augmenté. Dans le premier cas, la cure ne le modifie pas ; dans le deuxième, elle provoque sa diminution dans les mêmes conditions que chez les diabétiques.

E) *Glycosurie.*

L'action de l'eau de Vichy sur la glycosurie a été étudiée par Rathery, Lescœur, de Traverse et Monnery (1936).

Chez tous les glycosuriques, un abaissement important a été régulièrement constaté dans le taux du sucre urinaire. Le régime alimentaire étant fixe, ces résultats confirment l'effet favorable immédiat de l'eau de Vichy sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Avec l'eau de Vals, Uzan, en 1936, note également un abaissement de la glycosurie.

C'est sur l'eau de Vittel Grande Source que Violle (1931) a fait porter ses recherches. Ses malades étaient atteints de diabète rénal. Le diabète rénal est un trouble physiologique consistant en un abaissement du seuil rénal pour le glucose sanguin, abaissement attribué par Cammidge à une déficience en calcium du sang, elle-même dûe à une insuffisance des parathyroïdes.

L'auteur a opéré de la façon suivante : deux jours de régime bien défini, puis les urines sont recueillies et le glucose y est dosé par le Felhing et au polarimètre. Dès lors, en plus de son régime, le malade est soumis à la cure. Huit jours après, les urines sont de nouveau recueillies et le sucre déterminé comme la première fois.

Chez un malade, le sucre passe en ces huit jours de 39 gr. 54 pour 1.000 à 9 gr. 16 ; chez les autres malades, la diminution dans le mêm etemps fut d'environ moitié du taux primitif. Aucune action sur le diabète vrai.

L'action de l'eau de La Bourboule Choussy fut étudiée par plusieurs auteurs. Les expériences de Verdalle (1905) démontrent que la cure de La Bourboule produit, dans le diabète sucré, une diminution importante de la glycosurie. Elle augmente la tolérance aux hydrates de carbone.

Fleig (1928), par des injections d'eau de Choussy, a pu faire disparaître chez des diabétiques tous les signes nerveux avant-coureurs du coma.

Chez les diabétiques sans dénutrition, Clogne, Courtois et Pierret (1929) observent une diminution de la glycosurie.

Mestries étudie l'eau prise au griffon, sous l'action de laquelle il note un abaissement de la glycosurie ; l'eau embouteillée est sans action, mais l'eau embouteillée radioactivée artificiellement provoque elle aussi une baisse de la glycosurie.

Les eaux sulfureuses roumaines furent étudiées par Daniel, de Bucarest (1936) qui observe, sous l'action de l'eau de source n° 5 d'Olanesti, une réduction du sucre urinaire, une amélioration des différentes complications du diabète ainsi qu'une augmentation de la tolérance pour les hydrates de carbone chez les diabétiques.

F) *Corps cétoniques.*

Rathery, Wolff et Manjean (1934) pratiquèrent l'étude des corps cétoniques et les malades soumis à une cure arsenicale (La Bourboule-Choussy). Etude très importante, car elle permet de déterminer si la cure est susceptible de modifier le degré d'acidose cétogène dont le rôle dans le diabète est primordial.

En ce qui concerne les corps cétoniques, dans six cas ils ont noté une diminution cependant très légère ; dans

deux cas seulement l'acétonurie diminue de façon notable. Quant au taux de l'acide B-oxybutyrique dans les urines, il subit une augmentation pendant la cure.

Pour Rathery, Lescœur, de Traverse et Mlle Patin (1933), la cure de Vichy semble posséder une légère action sur l'élimination cétonique du diabétique consomptif, le maximum d'action étant obtenu avec l'eau prise au griffon.

G) *Indice chromique résiduel urinaire.*

Poursuivant leurs études sur l'action des cures alcalines (Vichy), sur l'indice chromique résiduel, Lescœur et Mlle Patin (1939) ont mesuré, dans les mêmes conditions que pour l'I. C. R. P., l'indice chromique résiduel de l'urine des malades du même type et semblablement traités.

L'I. C. R. U. a été évalué chez une série de sujets non diabétiques, anciens diabétiques non glycosuriques ou très légèrement glycosuriques, présentant des glycémies normales ou subnormales, enfin chez des diabétiques simples et consomptifs.

Chez les sujets normaux, les variations de l'I. C. R. U. au cours de la cure de Vichy sont petites et irrégulières.

Chez les diabétiques à la limite de leur tolérance aux glucides, l'I. C. R. U. est toujours abaissé en fin de cure, mais étant donné les faibles valeurs initiales, l'abaissement ne peut être considérable ; par contre, chez les diabétiques présentant à l'origine un indice initial élevé, et qui ont tous une faible tolérance aux glucides, on assiste à un véritable effondrement (de 20,92 à 3,62 de 32,10 à 4,57).

L'effet global de la cure alcaline sur l'I. C. R. U. est donc, comme sur l'I. C. R., un abaissement très net.

Conclusions.

En définitive, l'influence qu'exercent les cures hydrominérales sur le métabolisme des glucides a donné lieu à un nombre important de recherches.

Ces dernières ont été poursuivies soit simplement « in vitro » (glycolyse), soit sur l'animal et chez l'homme, et dans ce cas elles ont eu trait aux chiffres de la glycémie, à l'I. C. R. plasmatique et urinaire, aux différentes valeurs présentées par la glycosurie ou par l'élimination des corps cétoniques.

De cet ensemble assez dense de résultats, on peut déduire que, dans des cas cliniquement bien choisis (diabète comportant un facteur hépatique notable) et soumis à une cure hydro-minérale appropriée, telle que certaines cures alcalines, bicarbonatées, calciques ou sulfureuses, on assiste de façon constante à une amélioration de ce métabolisme, amélioration qui se manifeste non seulement par les signes cliniques présentés par le sujet et qui ne sont pas ici de notre ressort, mais encore par tous les tests biologiques que nous venons d'énumérer.

Beaucoup de ces observations ont une valeur quasi-expérimentale et nous pouvons affirmer, du point de vue rigoureusement scientifique, que l'action des cures hydro-minérales sur le métabolisme des glucides, compte tenu des réserves que nous venons de faire, constitue une des propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques les moins discutables des eaux minérales.

CHAPITRE V

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DES LIPIDES

I. — **LIPIDES TOTAUX.**

II. — **CHOLESTEROL.**

A) **Résultats observés.**
B) **Rôle du repos et de l'alimentation.**
C) **Rôle des Eaux Minérales.**
D) **Pouvoir cholestérolytique du sérum et Eaux Minérales.**

III. — **CONCLUSIONS.**

Les auteurs qui se sont occupés de l'influence exercée jar les cures hydro-minérales sur le métabolisme des lipides ont examiné séparément ou simultanément la valeur des

lipides totaux, celle du cholestérol et enfin le cœfficient lipémique ou rapport du cholestérol aux lipides totaux.

C'est ce plan que nous adopterons dans l'exposé de ces recherches.

1° Lipides totaux.

Lutringer a étudié la lipémie chez les pléthoriques et ses modifications sous l'influence de la cure de Contrexéville. Il s'agissait d'arthritiques florides à manifestations autotoxiques diverses, mais sans lésions organiques constituées, apparemment décelables et en particulier sans manifestation appréciable de déficit fonctionnel rénal.

La statistique de l'auteur porte sur vingt-six sujets ; chacun d'entre eux a fait l'objet des déterminations suivantes :

Taux des lipides ;

Taux du cholestérol ;

dont nous rapportons les résultats plus loin.

Si l'on prend comme terme de comparaison les chiffres de 6 à 7 grammes, comme taux moyen des lipides, on est immédiatement conduit à faire une première constatation : c'est l'augmentation constante de cette valeur chez tous les sujets examinés.

Dans 17 cas sur 26, on relève un chiffre de lipides totaux dépassant 9 gr. ; 4 fois le taux des lipides excède 12 gr. ; 5 fois 10 gr. ; pour ne descendre qu'une seule fois au-dessous de 8 gr.

Si l'on effectue à nouveau les mêmes dosages chez les mêmes sujets, mais alors qu'ils viennent d'être soumis pendant trois semaines à l'influence régulière de la cure de Contrexéville, on trouve un abaissement constant du taux des lipides totaux chez les sujets arrivés au terme de leur traitement.

Les limites dans lesquelles se sont exercées ces variations sont d'un ordre de grandeur variable. Elles se situent autour d'une valeur moyenne de 0 gr. 80 à 1 gr., atteignant dans cinq cas des chiffres notablement supérieurs, de 1 gr. 50 à 2 gr. 60.

L'auteur, tout en se limitant comme conclusion à cette constatation de faits, envisage l'hypothèse d'une stimula-

tion hépato-rénale déterminée par la cure, pour expliquer l'abaissement de la lipémie totale constatée.

En 1938, Piery, Enselme et Mlle Nury ont également essayé de rechercher par des méthodes biochimiques le mécanisme d'action de la source Hybord de Brides, qui est utilisée classiquement pour la cure de l'obésité.

Les auteurs ont obtenu les résultats suivants qui traduisent l'action directe sur le cycle des lipides dans leur évolution des organes de réserve jusqu'au foie, lieu des combustions, par l'intermédiaire du sang.

1° Pendant la cure par l'eau de la source Hybord, l'indice de non-saturation des acides gras sériques des sujets traités diminue.

Ils ont employé, pour mesurer cet indice de non-saturation, une technique qui leur est personnelle, dérivée de la microtechnique de Yasida. Cet indice fut recherché avant et après la cure chez huit malades. Il s'agissait de sujets obèses, recevant un régime d'environ 1.400 calories, régime surtout composé de légumes et de viande. Les prises de sang étaient effectuées le matin à jeûn, après une demi-heure de repos.

Voici les résultats :

Indice de non-saturation.

Avant :	122	127	94	119	116	147	114	Moyenne : 119
Après :	112	88	101	109	91	96	84	Moyenne : 97

On le voit, l'indice de non-saturation s'abaisse nettement dans la presque totalité des cas pendant la cure. Cet abaissement est interprété comme un témoignage de l'envahissement du sang par les lipides de réserve à faible indice d'iode, lipides qui passeraient par le sang pour se rendre depuis les organes de dépôt jusqu'aux organes de combustion.

2° La même interprétation est donnée à l'augmentation des acides gras constatés au niveau du sérum (dosage par la méthode de Bloor), augmentation qui, pour ne pas être constante, est cependant très fréquente, ainsi qu'on peut le voir.

Acides gras.

Avant :	1,81	3,06	2,35	3,40	2,40	2,39	2,92	Moyenne : 2,62
Après :	3,23	2,97	1,64	4	3,20	2,40	3,70	Moyenne : 2,97

3° Les lipides totaux, mesurés au niveau du foie par la méthode de Mayer et Schaffer sur des animaux ayant reçu un traitement consistant en des injections journalières de 5 cc d'eau de la source Hybord, pendant quarante-deux jours, montrent une légère augmentation par rapport aux animaux témoins.

On a en effet :

Lapin témoin	2,41 %	2,04 %
Oie témoin	3,25 %	—
Lapins traités	2,47 %	2,95 %
Oie traitée	3,65 %	4,07 %

Les auteurs interprètent cette augmentation comme l'expression d'un afflux d'acides gras au niveau du foie. La méthode employée dose tous les acides gras, quel que soit le nomber de leurs liaisons éthyléniques et quelle que soit la longueur de leur chaîne, c'est-à-dire quel que soit le moment de leur catabolisme. Cette augmentation ne peut donc pas être regardée comme un simple dépôt, mais plutôt comme le témoin d'une augmentation d'activité.

Piéry, Enselme et Mlle Nury ont essayé ensuite d'entrer plus avant dans le mécanisme d'action de l'eau de Brides à l'aide d'expériences qui ont montré que :

Les hydrolyses sont facilitées par une légère action zymosthénique de la source Hybord.

L'action sur les glucidases est mesurée par la quantité de sucre réducteur produit par l'hydrolyse de l'amidon (dosage par la méthode de Bertrand).

Avec la ptyaline, on obtient :

Eau distillée	1,275 pour 1.000
Source Hybord ...	1,650 pour 1.000

Avec la maltase, on obtient :

Eau distillée	7,2	6,4
Source Hybord	7,8	7

La lipase pancératique agissant comme de l'huile neutre libère les acides. On donne les résultats en centimètres cubes de soude N/10 employés pour la neutralisation :

L'eau distillée donne	0,50	0,20	0,10	0,10	0,20
La source Hybord donne...	0,50	0,90	0,20	0,30	0,40

Les auteurs concluent que la source Hybord modifie le

cycle des lipides et ils se sont efforcés de mettre en l'évidence le mécanisme de ces modifications. Les réultats obtenus montrent en effet que :

1° Les lipides de réserve passent dans le sang.

2° Qu'ils se rendent au foie, tandis que le sang prend une formule (augmentation de l'hémoglobine) favorable à un accroissement des oxydations.

L'eau de Brides-Hybord paraît donc agir sur l'obésité en particulier, par une action excitatrice qui porte à la fois sur le métabolisme des lipides et sur l'accroissement des oxydations tissulaires.

2° Cholestérol.

Il ne nous appartient pas ici de développer tous les problèmes se rattachant à la cholestérolémie, ni d'entrer dans les discussions qui se posent au sujet de l'interprétation de ses différentes valeurs.

Nous nous contentons de poser la question suivante : Quelles sont les variations de la cholestérolémie que l'on peut observer au cours d'une cure thermale ?

Depuis vingt-cinq ans, les dosages du cholestérol sanguin ont été pratiqués systématiquement en hydrologie ; il n'est pas un médecin de ville d'eau qui ne s'en serve comme d'un moyen de contrôle de cure, d'autant plus commode que le malade est à son entière disposition durant une longue période.

Les publications vont se multiplier : à Vichy : Rouzaud, Manceau et Sérégé, puis Binet et Nepveux, P. et M. Vauthey; à Royat : Heitz; à Vittel : Finck et Rémy, Paillard, Violle, Boigey, Decaux ; à Contrexéville : Coudounis et Lutringer ; à Aix-les-Bains : François Françon et Jacques Forestier ; au Mont-Dore : Debidour et Clogne ; à Luchon : Molinery ; etc...

Enfin, la littérature hydrologique s'est enrichie dans ces dernières années, des rapports et compte-rendus de travaux du Pr. Maurice Villaret et de Justin-Besançon, des Pr. Desgrez, Rathery, en collaboration avec Giberton, sur l'eau de Vittel, d'Evian ou de Pougues ; du Pr. Piéry, sur l'eau de Vichy ; de Chabrol, Henri Benard et Deval, enfin du rapport très complet de Lescœur ; à l'étranger, n'oublions pas les travaux de Pisonie, de Montécalini et les statistiques de Race, de Buxton.

Les conséquences immédiates de ces différentes recherches faites dans les villes d'eau fut que l'hypercholestérolémie, que rien ne pouvait révéler avant l'examen du sang, devenait maintenant une des plus importantes constatations de la clinique thermale et qu'elle allait se manifester à elle seule comme une indication de certaines cures ; elle devenait en tout cas le symptôme le plus commun aux malades des villes d'eau.

Quant à l'hypocholestérolémie, elle ne semble pas avoir intéressé l'hydrologie jusqu'ici. Dépendant surtout des grandes infections, des états graves et aigus, elle est une des manifestations des maladies cachectisantes et notamment de la tuberculose qu'on ne voit pas dans les villes d'eau et même de la préagonie ; elle reste donc exclusivement attachée au cadre de la clinique générale. En climatologie peut-être, les périodes de convalescence des maladies aiguës offrent-elles à ce sujet quelques occasions d'expériences. D'autre part, l'action de certaines eaux minérales, telles que Vichy, sur la cellule hépatique, pourrait permettre de contrôler certains faits intéressant des hypocholestérinémiques, notamment les précirrhotiques.

A) Résultas observés :

Nous nous appuierons pour établir cette mise au point sur les rapports présentés en 1937, sur les variations de la cholestérolémie au cours des cures hydro-minérales, par E. Binet dans les états hépatiques ; par R. Boucomont dans les affections cardio-vasculaires ; par A. Debidour chez les asthmatiques ; par J. Schneider chez les arthritiques et J.-J. Sérane au cours des néphrites. Rapports que nous compléterons par un certain nombre d'autres observations d'ordre clinique ou expérimental, sur le taux de cholestérol et d'ordre qualitatif sur l'état physico-chimique de cette substance.

D'après Binet, 85 à 90 % des malades adressés à une station telle que Vichy, présentent, quelle que soit l'affection dont ils sont porteurs, de l'hypercholestérolémie. Celle-ci n'est pas toujours considérable. Ainsi, sur un total de 1.143 examens pratiques sur des angio-cholecystiques, le taux moyen du cholestérol était de 2 gr. 31 pour 1.000. Par contre, sur 100 diabétiques — du type sans dénutrition — on trouve une moyenne de 2 gr. 71 pour 1.000.

Quelle que soit l'origine précise de ces hypercholestérolémies, celles-ci subissent une baisse considérable de leur

valeur initiale, dans une station spécialisée dans le traitement des affections du foie, baïsse que l'on constate dans environ 80 à 85 % des cas et dans une proportion qui va en général du quart au tiers du taux initial. Il semble y avoir à cet égard unanimité à peu près complète des différents auteurs qui se sont occupés de ce problème.

A l'encontre de cette opinion générale, signalons cependant quelques réserves.

D'après Rathery, Wolff et Mlle Manjean (1934), en effet, les dosages de cholestérolémie effectués au cours de la cure de La Bourboule chez les diabétiques, ont donné des chiffres assez variables oscillant dans plusieurs cas autour du taux physiologique, mais atteignant chez un malade jusqu'à 6 gr. par litre. Les auteurs admettent que lorsque le taux du cholestérol atteint des valeurs normales ou légèrement supérieures à la normale, jusqu'à 3 gr., la cure ne détermine aucune variation dans un sens bien déterminé. Par contre, ils notent une baisse chez les sujets dont la cholestérolémie était particulièrement élevée.

Cette dernière remarque ressort d'ailleurs de presque toutes les observations et il semble que, plus le chiffre du cholestérol est élevé au début de la cure, plus il baisse rapidement et plus est important cet abaissement. En outre, on note que des diminutions de la cholestérolémie, si elles se manifestent dès la fin de la cure, donc de son fait, se prolongent encore en s'accentuant, dans la très grande majorité des cas, dans les semaines et les mois qui suivent.

On se rend compte également ,chez un certain nombre de malades, que cette réduction du taux du cholestérol semble liée à celle de la valeur de la réserve alcaline du sang. D'ailleurs, pour juger sainement des résultats complets réels d'un traitement thermal, c'est quelques semaines, quelques mois qu'il est nécessaire d'attendre. Les baisses de cholestérolémie déjà amorcées pendant son cours, se développent, puis se stabilisent en même temps que se fixe l'amélioration clinique.

Pour ce qui est des affections cardio-vasculaires, Boucomont rappelle la fréquence de l'hypercholestérolémie chez les hypertendus, tout en se défendant, à l'encontre de Carrière et Huriez, de voir un rapport précis entre l'intensité de hypertension et l'élévation du cholestérol sanguin. Elévation également de la cholestérolémie au cours

des artérites ; mais sa marche ne serait parallèle à celle de l'affection qu'au cours de l'artérite diabétique.

Si maintenant on confronte les résultats obtenus dans les diverses stations qui reçoivent des cardiaques, ou des vasculaires, on arrive à cette heureuse conclusion que, dans presque toutes les stations, le cholestérol en excès dans le sang revient à des taux inférieurs après la cure.

Qu'il s'agisse de cures de diurèse, type Evian-Vittel ou Capvern, ; de cures sédatives, type Bains-les-Bains ou Bourbon-Lancy ; de cures modificatrices de la nutrition, type Vichy ; de cures proprement cardio-vasculaires, type Royat, on assiste presque toujours à une heureuse modification du taux du cholestérol.

Dubidour et Nageotte ont signalé que le taux du cholestérol sanguin des asthmatiques dépassait souvent le chiffre normal pour atteindre 2 gr., 2 gr. 50 et même 3 gr. pour 1.000. Ce serait une de anomalies humorales notées dans l'intervalle des crises et qui, chez un certain nombre d'asthmatiques, subissent une aggravation paroxistique au moment des grandes crises de dyspnée.

Quoi qu'il en soit, Debidour et Nageotte ont constaté, sur les 39 asthmatiques dont ils ont pu examiner le sérum sanguin, au début et à la fin d'une cure de vingt et un jours au Mont-Dore, c'est un abaissement constant et sans exception du taux du cholestérol.

Sur les 39 malades examinés, 23 présentaient au début de leur cure un taux moyen de 2 gr. 185, et les 16 autres un taux moyen de 1 gr. 70. En fin de cure, le taux moyen avait été ramené à 1 gr. 71 chez les premiers et à 1 gr. 50 chez les seconds.

Grigaut, Bricout et Schneider pratiquèrent les premiers dans le sang des dosages en série de l'urée, de l'acide urique et du cholestérol chez leurs malades soumis à la cure de Contrexéville.

Leurs sujets étaient des arthritiques. Ils constatèrent, comme l'école de Chauffard l'avait déjà montré, que la cholestérolémie des arthritiques s'élève en général au-dessus de la normale ; elle peut même atteindre des chiffres très élevés. Ils montrèrent dès leurs premières observations l'abaissement relativement rapide et facile du cholestérol sous l'influence des eaux minérales sulfatées calciques vosgiennes.

Mais ils insistèrent sur la différence de comportement du cholestérol et de l'acide urique libre du sérum, après le lessivage tissulaire obtenu par la cure. Exposant leur hypothèse du déplacement de substances précipitées dans les tissus vers le sang, ils décrivirent à propos de l'acide urique les trois phases cellulaires, sanguines et urinaires. Il y a également, certainement, pensaient ces auteurs, une phase tissulaire pour le cholestérol, mais ils ne purent la saisir, car la phase sanguine, celle où l'on devrait noter des augmentations, passe la plupart du temps inaperçue, par suite de la rapidité des éliminations.

C'est qu'en effet l'élimination du cholestérol est intestinale, tandis que celle de l'acide urique est urinaire. La différence de comportement de ces deux corps, en ce qui concerne leur élimination de l'organisme, est encore accusée par la forme partiulière et encore mal connue que chacun revêt à l'état dissous dans les sang et les humeurs.

Il semble bien que chez les hypercholestérolémiques arthritiques, ce soient les eaux sulfatées calciques et magnésiennes et les bicarbonatées sodiques qui aient donné les meilleurs résultats.

Dans presque toutes les stations thermales, la baisse de la cholestérolémie s'observe dans environ 80 % des cas.

Quelles sont les proportions enregistrées pour les chutes du cholestérol ? Son abaissement peut varier de quelques centigrammes à un gramme et Schneider a pu observer une diminution de 1 gr. 90 une fois et de 2 gr. 40 une autre fois.

Violle a constaté des chutes de 1 gr. 30 à 1 gr. 45.

Decaux a noté des chutes de 70 à 80 centigrammes et même 2 gr. 32. Tous ces auteurs insistent sur la rapidité de cet abaissement sous l'influence du traitement hydrominéral.

Il est curieux, en effet, de constater que les chutes sont parfois accomplies au cinquième jour de la cure, d'autres fois au dixième, sans que, chez certains sujets, on puisse obtenir par la suite d'autres résultats. Le seuil thérapeutique est pour ainsi dire atteint d'emblée.

Rouzaud et Manceau, Binet et Nepveux ont fait à Vichy des constatations analogues, et dans leurs statistiques, les baisses sont impressionnantes et rapides. François donne, dans son travail, des chiffres plus modestes ;

il est vrai que les sujets examinés par lui ne présentaient pas, antérieurement à la cure, de gros taux de cholestérol, et les chutes de ce corps sont, bien entendu, en proportion du taux initial.

D'autre part, on ne peut pas nier que ces baisses du cholestérol soient momentanées. Les résultats obtenus, en effet, dans les villes d'eau, ne sont jamais de très longue durée : certaines hypercholestérolémies reparaissent au bout d'un mois après la cure. Cependant, il est juste de reconnaître que d'autres, et d'assez nombreuses, ne réapparaissent que quatre, cinq ou six mois après le traitement. On peut se demander s'il existe des actions médicamenteuses, si énergiques soient-elles, qui puissent donner lieu à des constatations analogues.

Quant à l'action des eaux minérales sur les dépôts de cholestérol, sur les xanthoses, sur les xanthélasmas et notamment sur l'arc sénile, observé si souvent chez certains sujets à partir de la cinquantaine, il n'est pas douteux que la cure hydro-minérale puisse posséder une certaine action modificatrice et dissolvante.

Finck, le premier, a signalé cette conjonctivite qui s'observe, dès le début de la cure de Vittel, chez les sujets présentant des dépôts oculaires de cholestérol. Schneider a pu observer le même phénomène et les oculistes connaissent bien ces cristallisations de cholestérol dont on peut parfois, dans certains cas, recueillir des parcelles sur les conjonctives : moyen bien particulier d'élimination du cholestérol et que l'on peut considérer comme une sorte de gravelle oculaire.

Avec Sérane, dont les travaux sont relatifs à l'hypercholestérolémie au cours des néphrites, on peut dire que l'hypercholestérolémie, qui est constante et très élevée dans les cas de néphrite avec déséquilibre protido-lipique ou de néphropathie lipoïdique, est fréquente, mais relativement peu élevée dans les autres maladies rénales.

En présence d'un rénal hypercholestérolémique, il est possible d'envisager l'un des trois cas suivants :

a) Il peut s'agir d'une néphrose lipoïdique, ce qui est rare, et le plus souvent d'une néphrite chronique mixte œdémateuses et azotémique, avec déséquilibre humoral protido-lipidique.

b) Il s'agit simplement de « diathésiques » avec légères

déficiences rénales. Ce sont soit des goutteux uricémiques ou oxalémiques, soit des hépatiques de toute origine, ou des lithiasiques, soit des arthritiques florides, pléthoriques ou obèses, soit encore des dyspeptiques hyperchlorhydriques. Ces malades, avec leurs manifestations auto-toxiques diverses d'origine hépatique, intestinale ou endocrinienne, sont souvent des hypercholestérolémiques, en même temps que des petits rénaux plus ou moins latents.

c) Enfin, dans une troisième catégorie de faits, la néphrite apparaît liée à une intoxication aiguë ou chronique, bien plus qu'à l'auto-intoxication. Ici, l'hypercholestérolémie traduit le ralentissement de la lésion rénale sur l'organisme, et cette élévation, d'après Sérane, ne serait pas toujours un signe défavorable.

Toutes les sources minérales qu'on peut utiliser dans les maladies des reins, quelque différent que soit leur mode d'action, ont pour effet d'abaisser le plus souvent le chiffre du cholestérol sanguin.

Envisageons successivement les eaux minérales sulfatées calciques, les eaux de diurèse à très faible minéralisation, enfin les eaux « néphrotropes » (Giraud.)

Les eaux sulfatées calciques sont représentées essentiellement par Contrexéville et Vittel.

A Contrexéville, Grigaut, Bricout et Schneider ont constaté la diminution fréquente et parallèle de la cholestérolémie et de l'uricémie chez les uricémiques avec légère insuffisance rénale. Citons également les observations de Codounis, notant l'action de la cure de Contrexéville chez trois cents sujets diasthésiques, goutteux, uricémiques, oxalémiques, cholé-lithiasiques, artério-scléreux, hypertendus, obèses, présentant de l'hypercholestérolémie.

Mentionnons enfin le travail de Lutringer sur les modifications parallèles de la lipémie et de la cholestérolémie chez les pléthoriques, au cours de la même cure.

Si l'on prend comme terme de comparaison le chiffre de 1 gr. 90 come taux moyen du cholestérol, la première constatation qu'il est permis de faire avant la cure, est l'augmentation constante de cette valeur chez tous les sujets examinés.

Le taux de la cholestérolémie oscille, dans la généralité de ces cas, entre 2 gr. et 2 gr. 50, s'élevant cependant pour dix malades au-dessous de cette dernière limite pour atteindre et même dépasser 3 gr.

Après vingt et un jours de cure, les mêmes dosages montrent un abaissement constant du taux du cholestérol chez les sujets arrivés au terme de leur traitement.

Le chiffre moyen d'abaissement oscille autour de 0 gr. 50 et arrive dans un cas à dépasser 1 gr.

A Vittel, Mousseaux, Violle, Paillard, ont démontré l'action favorable de la cure dans l'hypercholestérolémie, « qu'il s'agisse de malades goutteux, justiciables de la Grande Source, ou qu'on ait à faire à des lithiasiques biliaires ou à de petits hépatiques justiciables de la source Hépar », notions qui, pour cette dernière source, ont été confirmées par les travaux de Desgrez, Rathery et Wolff.

Enfin Barbazan (Amouroux) et surtout Capvern (Pouy) doivent également figurer ici pour leurs heureux résultats chez les petits rénaux diathésiques présentant de l'hypercholestérolémie.

Les eaux diurétiques hypominérales, en raison de leur action tout au moins passagère sur l'élimination hydrique, peuvent être utilisées chez les rénaux hypercholestérolémiques qui sont habituellement des oliguriques.

En dehors d'Evian-Cachat, qui reste le type des eaux diurétiques douces, citons la source des Granges à Saint-Nectaire, celle de Velleda à Royat, Saint-Simon et les Deux-Reines à Aix-les-Bains, Alet, Aix-en-Provence.

Notons cependant que, d'après les résultats obtenus en 1930 par Degrez, Rathery et Giberton au cours de la cure d'Evian, le cholestérol du sérum a été augmenté dans 4 cas sur 6 pendant la durée du traitement.

Les eaux néphrotropes sont représentées par les sources de Saint-Nectaire. L'hypercholestérolémie des affections rénales diminue dans presque tous les cas sous leur action ; cette diminution est d'autant plus marquée que le cholestérol sanguin dépasse davantage le taux de 2 gr. par litre.

Au total, sur 46 rénaux hypercholestérolémiques, Sérane a obtenu 43 diminutions importantes du cholestérol sanguin. Mais c'est surtout chez les malades présentant un syndrome de déséquilibre protido-lipidique, que l'on peut constater les effets les plus remarquables de la cure nectairienne sur les troubles du métabolisme et spécialement sur le taux du cholestérol qui est chaque fois revenu à une valeur normale.

Chez deux malades, après une seule cure, le choles-

térol sanguin a passé respectivement de 4 gr. 25 à 1 gr. 70 et de 5 gr. 70 à 1 gr. 90, puis 1 gr. 60 (Sérane).

Pour Piéry, Enselme, Mlle Nury, les modifications profondes du cycle des lipides sous l'action de l'eau de Brides-Hybord, ont un retentissement sur le cycle du cholestérol en abaissant la cholestérolémie. En effet, celle-ci, dosée chez un certain nombre d'obèses ou d'insuffisants hépatiques a été abaissée dans 91 % des cas.

Voici les résultats obtenus (technique de Grigaut et de Windauss).

Chez les obèses :

Arrivée :	2,5	2,04	1,35	1,70	1,42	1,50	1,62	2,50	1,46	1,74
Départ :	1,3	2,12	1,25	1,30	1,30	1,38	1,55	1,80	1,30	1,32

Chez les insuffisants hépatiques :

Arrivée :	2,25	1,75	2,14	2,16	1,50	3,05	2,03
Départ :	2,20	1,70	2,10	1,30	1,34	2,00	1,80

Amouroux, Delas et Mufti (1933) ont, de leur côté, obtenu un retour à la normale de l'hyper et de l'hypocholestérolémie par l'action de l'eau de Barbazan-Romaine, tandis que Fontaine et Grandpierre ont obtenu le même résultat à Bourbonne : abaissement du cholestérol dans 57 % des cas.

Nous retrouvons donc, une fois de plus ,dans ce cas particulier, l'abaissement du cholestérol sanguin que nous avons déjà signalé à différentes reprises.

Pour ce qui est des recherches effectuées chez l'animal, nous avons simplement à rappeler que Chabrol, Cottet et Sallet (1936), en injectant lentement pendant plusieurs heures des eaux de Vals, La Bourboule et Vichy par voie mésenthérique, ont constaté que le taux du cholestérol sanguin pouvait baisser de 30 à 50 % de sa valeur initiale, alors que le chiffre des protides et des glucides ne subissait guère de variations appréciables. Les auteurs n'en ont voulu simplement conclure que sur le chien, l'équilibre glycémique se rétablissait plus rapidement que l'équilibre du cholestérol, au cours des grandes dilutions aqueuses et salines.

b) Rôle du repos et de l'alimentation.

Le nombre extrêmement élevé des hypercholestérolémiques fréquentant une station telle que Vichy, devrait permettre, semble-t-il, de trouver une explication des faits

si fréquents, enregistrant une baisse de cholestérol au cours de la cure.

Est-il possible de concevoir le mode d'action des eaux minérales bicarbonatées sodiques à cet égard ?

Il serait oiseux d'insister sur l'importance que constitue le repos, inséparable de toute cure thermale, repos moral comme physique d'ailleurs. Mais celui-ci, cependant, a le grand avantage de ne pas aller jusqu'à l'abandon de tout exercice. Les recherches de Guy Laroche, Chaise-martin et Grigaut ont bien mis en lumière, en effet, que le mouvement raisonné progressif, ne comportant pas d'exagération, avait une influence aussi heureuse que régulière sur l'abaissement de l'hypercholestérolémie.

L'observance du régime alimentaire approprié n'est plus de nos jours l'apanage de telle ou telle station. Toutes donnent à n'importe quel malade les possibilités les plus grandes de se conformer aux règles diététiques qui lui sont nécessaires et que l'excès de cholestérol justifie d'ailleurs à lui seul. Mais cette considération ne saurait imposer une cure thermale dans la plupart des cas.

Pour Boucomont, la grande majorité des malades qui sont atteints de la cholestérolémie élevée sont des sédentaires, des intoxiqués chroniques, parfois aussi de gros mangeurs. Astreints dans une station thermale à faire de l'exercice, à surveiller leur régime, à vivre en plein air, ils modifient complètement leur atmosphère générale de vie, et ceci est déjà important.

Pour Debidour, le poumon étant un des deux grands centres régulateurs de la cholestérolémie de l'organisme, la cure d'air, d'altitude, la rééducation respiratoire agissent sur lui en stimulant la respiration, en augmentant la capacité respiratoire, en améliorant par conséquent l'hématose.

Pour Schneider, l'action de l'eau minérale absorbée est importante, son rôle sur le foie et les tissus est considérable.

L'action de l'eau thermale est indéniable, mais il est un grand principe d'ordre général qu'il ne faut pas oublier, c'est qu'à côté de l'eau minérale, à côté du bain thermal, il y a la cure d'air.

L'hypercholestérolémie de l'arthritique baissera d'elle-même, sous l'influence d'un long repos, d'une hygiène ali-

mentaire favorable, et surtout de l'exposition au grand air, en dehors de tout autre traitement, par le jeu même des augmentations des oxydations.

La physiothérapie, dont l'application se combine si aisément à la cure hydrominsrale, apportera ses grandes ressources. Boigey, Molinéry, Guy Laroche, Grigaut et de Chezemartin, d'autres auteurs encore, ont insisté longuement sur l'utilité de la culture physique et de la sudation, sur l'importance primordiale de l'exercice respiratoire en particulier. Aussi la culture physique devra-t-elle doubler les cures hydro-minérales chaque fois que le malade sera en état de la supporter ; les exercices devront être de préférence accomplis en plein air, quelque soit la température, ou en salle close suffisamment aérée en cas de contre-indication.

c) Des eaux minérales.

Ne restent donc à envisager, pour expliquer l'action des cures hydro-minérales sur l'hypercholestérolémie que celle de deux facteurs : l'eau en soi et l'eau minérale en elle-même.

Pour Binet, le facteur hydrique joue dans la diminution du cholestérol au cours du traitement hydro-minéral un rôle qui ne peut pas certaines fois être tenu pour négligeable. Les recherches de Grigaut, Bricout et Schneider tendent bien, en effet, à montrer qeu les eaux minérales calciques agissent sur le cholestérol, plus peut-être par la diurèse libératrice qu'elles provoquent, que par les excitations cholagogues qu'elles déterminent.

Il est de même à penser qu'une eau oligo-métallique, comme celle d'Evian, agit favorablement et par un processus analogue. Dans l'un et l'autre de ces cas, on est vraisemblablement en présence, moins d'un fait de stimulation hépatique directe, que d'une diminution de la tension portale produite par une action se manifestant électivement sur le rein. La diurèse se présente ainsi comme le facteur causal d'hypocholestérolémie.

C'est par un mécanisme analogue ou voisin, de décongestion hépatique par une sorte de saignée intestinale, que certaines eaux laxatives, telle que celle de Brides, donnent des résultats si favorables sur les états pléthoriques avec gros foie ,accompagnés, ce qui est de règle, d'hypercholestérolémie.

Les eaux bicarbonatées sodiques dont Pougues, Le

Boulou et Vichy surtout, représentent le type et dont on ne saurait contester qu'elles représentent un facteur puissant d'abaissement de la cholestérolémie, agissent d'une toute autre manière. Pour être plus exact, nous dirons que ce mode d'action lui-même demande encore de plus amples recherches, « les études physico-chimiques ne nous fournissant pas encore la clef du problème si passionnant de l'action des eaux minérales sur la cholestérolémie » (JUSTIN-BESANÇON).

Bien que la diurèse, voire même dans certains cas les effets laxatifs que ces eaux sont susceptibles les unes et les autres de provoquer, ne puissent être considérés comme négligeables, il semble que la stimulation si puissante et si régulière qu'elles exercent sur la cellule même du foie, représentent bien le facteur essentiel de leur action.

Celle-ci, directe, se produirait suivant trois sens :

— En premier lieu, les eaux minérales alcalines agissent sur la fonction cholalique du foie. On en a la preuve dans les modifications appréciables du métabolisme des sels biliaires qu'elles déterminent. Ceux-ci n'ont-ils pas un noyau chimique commun avec le cholestérol ?

— Il ne faut pas, par ailleurs, tenir pour négligeable le pouvoir cholagogue de ces eaux. Il a été maintes fois démontré, surtout pendant la cure de Vichy. Ces eaux réalisent un véritable drainage bililire, grâce auquel, sels biliaires et cholestérol sont éliminés par l'intestin.

— En outre, par la modification du rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{sels biliaires}}$ qu'elles déterminent, elles doivent, normalement s'opposer à la cristallisation cholestérique, partant, à la formation des calculs.

Enfin, il ne faut pas oublier la voie nouvelle dans laquelle se trouve aiguillée la thérapeutique des infections biliaires, notamment à la suite des travaux originaux de STERN, NICHOLS, KISSEL et LAVERGNE. Ces différents auteurs ont, en effet, démontré qu'un pH biliaire évoluant dans le sens de l'acidité, prenait la valeur d'un test d'infection et que cette infection elle-même constituait en soi une cause favorisante de la précipitation cholestérinique. La médication alcaline augmenterait en conséquence le pouvoir antiseptique de la bile (contrairement à la théorie clas-

sique). C'est ce que tend à mettre en lumière l'expérience clinique de Beckmann, lequel, introduisant directement dans le duodénum une solution de bicarbonate de soude à 5 %, fait passer le pH de la bile de 6,63 à 7,72. Le même auteur, en faisant ingérer des capsules de 0 gr. 50 du même produit, arrivait à stériliser la bile.

Pareille voie semble avoir été suivie par Carnot et Mlle Gruzewska. A Vichy même, sur des malades en cours de cure, Binet et Nepveux montrèrent, à l'aide du tubage duodénal, qu'une bile se désinfectait petit à petit jusqu'au point de devenir complètement stérile et qu'en même temps que se précisait cette désinfection biliaire, la cholestérine, même auparavant cristallisée, diminuait dans une proportion très importante.

Est-il besoin d'ajouter qu'au cours et plus encore à la suite des cures, comme celle de Vichy, l'étude des tests biologiques vient contresigner l'action qu'elles exercent sur la cholestérolémie, en montrant le parallélisme qui existe entre cet abaissement même et le retour progressif à la normale de toutes les épreuves sanguines et urinaires reconnues valables pour juger de la valeur fonctionnelle du foie. Il est de règle, en effet, que de meilleures concentrations galacto-uriques, des améliorations des chiffres de la glycémie, de la bilirubinémie, de l'urobilinurie aillent de pair avec un retour de la cholestérolémie à son chiffre normal. Ces nivellations elles-mêmes coïncident et progressent avec l'amélioration clinique.

Pour Boucomont, les cures thermales envisagées ont toutes tendance à augmenter les éliminations, à brûler les déchets de l'organisme, à stimuler les fonctions hépatiques et celles-ci jouent un rôle de premier plan dans l'élimination du cholestérol par sa transformation en sels biliaires, si l'on admet la théorie de Grigaut. Il n'est donc pas surprenant — à priori — de trouver des modifications du taux de la cholestérolémie.

Il semble, en définitive, que les cures thermales agissent sur le taux du cholestérol sanguin par une série d'actions diverses et convergentes ; il est indéniable que le cholestérol est abaissé dans la plupart des cas, il est par conséquent indiscutable que la cure thermale a une action contrôlable sur le métabolisme de ce corps. Il paraît prématuré d'en vouloir expliquer le mécanisme intime.

D'après Debidour, sans préjuger d'autres mécanismes

d'action qui peuvent et doivent très certainement exister, on serait autorisé à dire actuellement que la cure du Mont-Dore produit un tel résultat.

1° En agissant sur les deux grands centres régulateurs de la cholestérolémie dans l'organisme, qui sont le foie et le poumon.

Sur le foie, en régularisant ses fonctions dont l'insuffisance s'avère habituelle chez presque tous les asthmatiques et se traduit chez eux par des signes cliniques nets (action de la boisson, des bains et des douches locales).

Sur le poumon, ainsi que nous l'avons déjà vu.

2° En rétablissant aussi les divers équilibres fondamentaux de l'organisme toujours plus ou moins instables chez les asthmatiques : l'équilibre acido-basique des humeurs si souvent rompu en faveur de l'alcalose génératrice de précipitation et de floculation (action des gaz thermaux sur le pH qu'ils abaissent) ; l'équilibre neuro-végétatif (action modificatrice démontrée de diverses pratiques balnéothérapiques sur la neurotonie à prédominence vagotonique) et par voie de conséquence l'équilibre endocrinien.

Toutes ces modifications produites par la cure Mont-Dorienne sur les grandes fonctions de l'organisme aboutissent, en définitive, à leur normalisation générale, rendant dès lors sans objet ce processus de défense que représente pour certains auteurs, chez les asthmatiques, l'hypercholestérolémie et l'eosinophilie, dont l'interdépendance apparaîtrait comme extrêmement probable, sinon comme absolument démontrée.

Pour Schneider, le mode d'action thérapeutique des eaux minérales vis-à-vis de l'hypercholestérolémie apparaît comme extrêmement complexe. L'action la plus directe et la plus effective semble bien provoquée par les cures de boisson où l'eau minérale agira suivant son type par une action lessivante sur les tissus, ou encore par une action spéciale sur la cellule hépatique. C'est dire que toutes les eaux minérales qui influencent le foie ou qui désintoxiquent l'organisme sont particulièrement indiquées.

Avec Sérane, on peut expliquer l'action de la cure de Saint-Nectaire dans les hypercholestérolémies rénales, en partie par un effet de stimulation des fonctions hépatiques (sources Saint-Cézaire), et aussi par l'activation des échanges tissulaires qui est le propre de la cure nectairienne

— cure de boisson, comme cure de balnéation — agissant sur le système vago-sympathique et peut-être directement sur les endocrines.

Mais l'action rénale de la cure est également à invoquer. Ces baisses du cholestérol observées fréquemment chez les azotémiques au cours de la cure de Saint-Nectaire, s'accompagnent en effet toujours d'améliorations souvent durables des signes humoraux et des symptômes fonctionnels de la néphrite aboutissant dans un grand nombre de cas à de véritables guérisons cliniques.

d) Pouvoir cholestérolytique du sérum et eaux minérales.

On attache, et non sans raison, une importance considérable au taux de la cholestérolémie. En réalité, comme l'ont fait remarquer entre autres Tixier, de Sèze et Marcel Eck, lorsqu'on demande au laboratoire le dosage du cholestérol dans le sang, il faut, pour interpréter correctement un résultat, se rappeler que le cholestérol est une substance pratiquement insoluble dans l'eau. Cette insolubilité du cholestérol doit engager à la prudence lorsqu'il s'agit d'interpréter un taux de cholestérolémie relativement bas.

Ainsi, d'après ces auteurs, le fait qu'une cholestérolémie est normale ne signifie pas forcément que le cholestérol n'est pas en excès dans l'organisme, mais seulement parfois que le sérum est incapable d'en dissoudre davantage. Ainsi la surcharge en cholestérol des humeurs peut être masquée par l'inaptitude physico-chimique du sérum à dissoudre un excès de cholestérol. Ce corps ne saurait donc être de ce point de vue comparé à l'urée, dont la solubilité dans les humeurs est pratiquement illimitée.

Il existe heureusement un test humoral qui, bien que d'exécution facile, paraît apte à fournir une connaissance biologique particulièrement exacte des processus de surcharge cholestérolémique : c'est la mesure du pouvoir cholestérolytique dont Lœper et Lemaire ont montré toute la valeur.

Ou bien le sérum mis en contact avec le cholestérol se montre capable d'en dissoudre une certaine quantité : alors le pouvoir cholestérolytique est dit positif ou dissolvant.

Ou bien, mis en contact avec du cholestérol, loin d'en dissoudre une certaine quantité, le sérum précipite une partie du sien : le pouvoir cholestérolytique est dit négatif ou précipitant.

Ou bien, enfin, malgré l'addition du cholestérol, le taux de cholestérolémie reste inchangé : le pouvoir cholestérolytique est nul, le sérum est équilibré, n'ayant ni tendance précipitante, ni tendance dissolvante.

Ainsi ce qui est le plus intéressant, ce n'est pas tant de savoir si la cholestérolémie est à 1 gr. 60 ou à 3 gr., ce qui doit intéresser bien davantage est de savoir si un tel sérum a un pouvoir dissolvant ou précipitant à l'égard du cholestérol.

On doit ajouter que pour présenter toute sa valeur, la mesure du pouvoir cholestérolytique ne doit pas se limiter à un seul dosage ;plus encore qu'à la valeur du pouvoir cholestérolytique une fois mesuré, les auteurs attachent une grande importance à la courbe de ce pouvoir établie par des mesures répétées en série chez un même sujet.

Le premier auteur qui recherchait les variations du pouvoir cholestérolytique au cours des cures hydro-minérales est le Pr. Puuech, de Montpellier (1937). Vingt-quatre malades, préalablement reconnus dyscholestérolémiques ont absorbé à jeûn, quotidiennement, pendant vingt et un jours, deux verres d'une des eaux minérales suivantes : Vichy-Célestin, Bittel Grande-Source, Vittel Hépar, Contrexéville Pavillon. Eaux embouteillées de fraîche date et leur conservation n'a jamais dépassé trois jours après leur débouchage.

Il a été également utilisé dans deux cas et dans les mêmes conditions, des solutions de Radon aux doses moyennes de 250 millimicromuries quotidiennes. Le régime antérieur restait inchangé et aucune thérapeutique n'était instaurée. Les examens humoraux ont été pratiqués de deux à cinq jours avant le début du traitement, puis en général le onzième jour de celui-ci et un ou deux jours après la fin. Dans certains cas, on a pu procéder à un quatrième examen de contrôle trois semaines à un mois plus tard.

La synthèse des résultats obtenus se présente de la façon suivante :

1° En fonction avec l'eau minérale,

	Normalisation	Echec	Atténuation	Normalisation transitoire
Vichy Chomel			1	2
Vichy Hôpital	2	1		
Vichy Grande Grille ..	2			
Vichy Célestin	1	2		2
Vittel Hépar	2			1
Vittel Grande Source.		1		
Contrexéville Pavillon	1	1		1
Radon en ingestion...		2		

Les sources bicarbonatées sodiques de Vichy et sulfatées calcquies de Vittel Hépar surtout, mais aussi de Vittel Grande Source et Contrexéville Pavillon sont susceptibles d'amener une amélioration du pouvoir cholestérolytique du sérum, normalisation obtenue plus ou moins vite, durable ou transitoire. Ces oscillations curieuses paraissent pouvoir être rapportées à des modifications humorales sous la dépendance de l'ingestion de l'eau, mais qui ne se maintiennent pas.

Quant à la radonthérapie, elle n'a pas modifié les réactions pathologiques du sérum vis-à-vis de la suspension colloïdale du cholestérol dans les deux cas qui ont pu être suivis.

2° Suivant l'intensité des réactions sériques anormales.

En général, les réactions sériques très pathologiques sont moins bien influencées par le traitement que celles qui sont moins nettement positives, mais ce n'est pas absolu.

3° Comparaison avec la cholestérolémie.

Tous les malades suivis étaient des hypercholestérolémiques à un degré plus ou moins grand. Les variations de la cholestérolémie n'ont présenté aucun parallélisme avec celles du pouvoir cholestérolytique.

4° En fonction de l'état clinique.

Les malades suivis étaient des rhumatisants, des goutteux, des gens âgés, et l'on sait la fréquence du pouvoir cholestérolytique négatif chez les vieillards.

Le choix de l'eau a été fait suivant les symptômes et le terrain,

Mode d'action des eaux minérales sur la solubilité du cholestérol.

Le cholestérol est un corps pratiquement insoluble dans l'eau et dont on obtient même que difficilement des suspensions colloïdales. Dans le sérum, où il est en grande partie fixé sur les protéïnes, Tixier, Eck et Desborde ont montré que le pouvoir cholestérolytique peut varier en même temps que la réserve alcaline et le taux de l'azote résiduel, mais qu'il est essentiellement lié au rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{protéïnes totales}}$; le parallélisme apparaît encore plus étroit si l'on tient compte du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$

D'autre part, beaucoup d'états dyscholestérolémiques pourraient relever d'une modification du pouvoir hydrotropique des humeurs vis-à-vis du cholestérol. Les récentes publications de MM. Villaret, Chabrol, Justin-Besançon, Charonnat et Barbier, sur les hydrotropes et l'hydrotropie sont à lire à ce sujet. Les hydrotropes du cholestérol sont les substances qui facilitent la dissolution de ce lipoïde sans cependant fournir avec lui une combinaison chimique.

Dans ces conditions, on peut penser que les eaux minérales sont actives sur la dyscholestérolémie, en modifiant directement ou indirectement les liaisons protides-lipides, ou parce qu'elles entraînent dans le plasma des combinaisons physico-chimiques d'un type particulier dans lesquelles l'hydrotropie joue vraisemblablement un rôle.

Quoi qu'il en soit, Puech a étudié la manière dont se comportait la suspension colloïdale de cholestérol employée pour la mesure de la dyscholestérolémie, lorsqu'on la mettait en présence de diverses eaux minérales. Dans ce but, 1 cc d'eau minérale était mélangé dans un tube à hémolyse bien sec, à 1 cc de suspension colloïdale de cholestérol, et la réponse était lue vingt-quatre heures plus tard.

Certaines des eaux minérales n'entraînent aucune précipitation colloïdale. Ce sont : parmi les bicarbonatées : Vichy-Célestins, Grande-Grille, Chomel, Vals-Favorite, Châteldon-Montagne ; parmi les chlorurées bicarbonatées : La Bourboule-Choussy, La Bourboule-Fenestre, Le Mont-Dore-Chanteurs ; parmi les sulfatées calciques : Vittel-Grande-

Source, Contrexéville-Pavillon ; parmi les hypominéralisées : Evian-Cachat, Evian-Guillot, Saint-Nectaire-Granges. Une solution de radon dosée à 50 millimicrocuries donne également une réponse négative. Il en est de même de l'eau fortement carbo-gazeuse de la Source Perrier.

La floculation est particulièrement forte, au contraire, avec l'eau sulfatée calcique de Vittel-Hépar, les eaux chlorurées bicarbonatées de Saint-Nectaire, Saint-Cézaire et de Châtel-Guyon-Deval ; elle est franche avec Vichy-Hôpital qui est bicarbonatée sodique ; nette avec Pougues-Saint-Léger qui est bicarbonatée calcique, avec Balaruc qui est chlorurée sodique.

Les résultats obtenus avec une eau minérale déterminée restent toujours les mêmes, que l'eau soit embouteillée de fraîche date ou depuis longtemps, qu'elle soit utilisée immédiatement après débouchage ou qu'elle provienne d'une bouteille débouchée depuis plusieurs jours. Ils sont d'autre part indépendants du pH de l'eau.

Ces constatations sont à rapprocher de celles qu'a pu faire Duhot au sujet de l'action des eaux minérales sur un hydrosol suspensoïde (Benjoin). Dans ses recherches, cet auteur a étudié toutes ces eaux minérales sauf Vichy-Hôpital, La Bourboule-Choussy et Fenestre, Balaruc et Evian-Guillot. Or, la similitude des résultats est remarquable : les mêmes sources précipitent l'hydrosol suspensoïde et la suspension colloïdale de cholestérol ; les mêmes sources ne les modifient pas. Il n'y a pas d'exception à cette constatation.

En conclusion, certains sérums présentent une diminution de leur pouvoir cholestérolytique que l'on peut mesurer en étudiant les conditions dans lesquelles le sérum, plus ou moins dilué, précipite une suspension colloïdale de cholestérol.

L'administration d'eau minérale peut permettre d'obtenir une normalisation ou une atténuation de ce pouvoir. Ainsi en est-il avec les eaux suivantes : sources bicarbonatées sodiques fortes de Vichy (Chomel, Hôpital, Grande-Grille, Célestin) ; sources sulfatées calciques de Vittel (Grande-Source et Hépar) et de Contrexéville. Parfois l'amélioration de la formule de précipitation n'est que passagère. On conçoit que les résultats puissent varier suivant l'importance et l'origine du trouble métabolique et, pour un même malade, suivant l'eau employée.

Les résultats, indépendants du taux de la cholestérolémie, sont sans doute en rapport avec les modifications humorales portant sur la réserve alcaline, les fixations protido-lipidiques, la teneur du sang en hydrotropes du cholestérol. Dans deux observations de contrôle, l'ingestion prolongée d'une solution de radon n'a pas modifié les réponses pathologiques de l'épreuve de précipitation cholestérolique. « In vitro », certaines eaux minérales font floculer la suspension colloïdale de cholestérol, tandis que d'autres restent sans effet.

L'influence des eaux médicinales sur le pouvoir cholestérolytique du sérum peut contribuer à expliquer l'action favorable de la crénothérapie sur les maladies par excès de cholestérol qui sont dues, moins à l'augmentation des lipoïdes dans le sang, qu'à une insuffisance de sa solubilité et à sa précipitation dans les tissus qui en est la conséquence.

Conclusions.

L'influence exercée par la crénothérapie sur le métabolisme des lipides a donné lieu à un nombre considérable d'observations, surtout en ce qui concerne le cholestérol.

De l'ensemble des résultats publiés, se dégage la constatation qu'un très grand nombre d'eaux minérales sont capables de ramener le chiffre de la cholestérolémie vers sa valeur normale.

Quant au mécanisme de cette action, il paraît encore prématuré de vouloir le fixer avec certitude. Toutefois, il est permis d'indiquer, dès à présent, que ce mécanisme doit varier suivant l'origine de l'hypercholestérolémie, c'est-à-dire, suivant que celle-ci serait due à une rétention dans l'organisme par insuffisance des émonctoires, ou suivant qu'une modification des processus de solubilisation du cholestérol dans les humeurs en serait la cause.

CHAPITRE VI

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DES PROTIDES

I. — RECHERCHES DANS LE SANG.

A) Protides totaux.
B) Urée.
C) Glutathion.
D) Indoxyle.

II. — RECHERCHES DANS LES URINES.

A) Urée.
B) Azote total.
C) Coefficient uréique.
D) Indoxyle.
E) Acides organiques.

III. — CONCLUSIONS.

1° Recherches dans le sang.

A) Protides totaux.

Lutringer, en 1933, a abordé l'étude de l'équilibre protéïnique chez les pléthoriques et de ses modifications sous l'influence de la cure de Contrexéville.

La statistique de l'auteur comprend vingt et un sujets. Il s'est attaché à ne faire figurer dans ce groupe que des individus présentant cliniquement un syndrome de pléthore pure : arthritiques florides dont les diverses manifestations dépendaient plus encore d'un état de suractivité fonctionnelle organique, que de lésions déjà définitivement constituées ; en particulier, tous les sujets présentant des manifestations évidentes ou toutes clauses plausibles de trouble fonctionnel rénal ont été éliminés. Chaque sujet a fait l'objet des déterminations suivantes : dosages de la sérine, des globulines, de l'azote non protéïque, des protides totaux et calcul du quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$

Les prélèvements de sang ont toujours été effectués chez les sujets à jeûn et la technique du dosage suivie a été celle d'Achard, Grigaut, Coudonis et Boutroux (1922).

Les résultats ont été les suivants : sur 21 pléthoriques examinés, 4 seulement ont présenté un taux de protides totaux supérieur à la normale, avec des chiffres variant de 87,6 à 92,5. Pour tous les autres sujets, les chiffres se maintiennent entre les limites normales, 2 d'entre eux seulement accusent un chiffre légèrement abaissé : 73,4 et 74,8.

De même il n'existe aucune modification notable dans le taux de la sérine, dans celui de la globuline, et le quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est resté normal.

Par contre, le taux de l'azote non protéïque a toujours été de 30 à 50 % supérieur au taux normal.

Cette première série d'investigations ayant été faite avant la mise en œuvre de toute cure hydro-minérale, il restait à envisager l'influence de cette dernière. Une série de dosages comparatifs, effectués en fin de cure, après trois semaines de traitement, en a fourni le moyen d'appréciation.

Les résultats concernant la sérine et la globuline sont assez disparates, les fluctuations s'étant opérées tantôt dans le sens d'une élévation, tantôt dans le sens d'un abaissement, mais furent toujours trop faibles pour en tirer une conclusion pratique. Par contre, l'auteur note une baisse permanente de l'azote protéïque et il pense que cet abaissement est l'un des facteurs essentiels de l'action salutaire qu'exerce la cure de Contrexéville sur les états pléthoriques.

Enfin, en ce qui concerne la protidémie totale et le quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$, on est conduit à constater que les modifications que leur imprime la cure ont été, dans l'ensemble, de très faible amplitude.

En résumé, l'auteur se croit autorisé à dégager les conclusions suivantes : en dehors de l'absence constatée de toute modification notable de la protidémie chez les pléthoriques et de la valeur constamment supérieure à la normale du taux de l'azote non protéïque chez les mêmes sujets, il faut admettre que la cure de Contrexéville n'exerce aucune influence marquée sur les deux principaux protides du sang (sérine, globuline), et le rapport qui conditionne leur équilibre ; exception faite cependant de l'azote non protéïque dont le taux s'abaisse régulièrement ou de manière sensible sous l'action du traitement hydro-minéral.

Du point de vue expérimental, citons les recherches de Chabrol, Cottet et Sallet (1936) qui, en injectant lentement au chien pendant plusieurs heures des eaux de Vals, La Bourboule et Vichy par voie mésenthérique, ont ocnstaté que le chiffre des protides ne subissait guère de variations appréciables.

A côté de ces recherches sur les protides existant normalement dans le sang, nous devons faire mention d'un travail de Stransky (1934) relatif aux colloïdes introduits artificiellement dans l'organisme.

D'après cet auteur, la durée de la présence du bleu trypan dans le sérum des lapins recevant de l'eau de Karlsbad en ingestion est plus grande que chez les témoins.

Constamment on observe une augmentation du pouvoir du sérum de fixation du naphtylgelb S. La durée de la présence de la fluoresceïne sodique et du rouge trypan n'est par contre pas modifiée. La vitesse de sédimentation

des érythrocytes dans le sérum de lapin est nettement diminuée par l'eau de Karlsbad en ingestion, si elle est supérieure à la normale, les valeurs moyennes normales ne sont par contre pas influencées.

B) Urée.

Rathery, Wolff et Manjean, expérimentant en 1934 une série de dix malades représentant différents types de diabètes et soumis à une cure arsenicale qui comportait l'ingestion quotidienne de 450 cc d'eau de La Bourboule-Choussy (prise en deux fois) pendant 21 jours, ont trouvé en ce qui concerne l'urée sanguine une diminution légère, mais constante, se maintenant même après la cure chez certains malades. Les auteurs notent toutefois que les cures ont été pratiquées avec de l'eau minérale en bouteille et que les résultats auraient pu être différents avec de l'eau prise au griffon.

Claude, Clogne et Drilhon, en 1935, ont effectué au Mont-Dore des recherches portant sur cinq sujets : deux apparemment normaux et trois asthmatiques, dont deux légers. Quatre d'entre eux furent soumis à la seule cure de boisson, le cinquième prit en outre des inhalations et des demi-bains. La quantité pournalière d'eau absorbée variait de 200 à 400 gr. Dans un cas seulement la dose de 600 gr. fut atteinte.

En ce qui concerne l'urée sanguine, ces auteurs notent simplement une baisse d'autant plus accentuée que le chiffre initial était plus éloigné du chiffre normal.

Sérane a présenté, en 1935, à la Société d'Hydrologie, les obsevrations de 477 néphropathiques presque tous albuminuriques dont la fonction d'excrétion azotée-rénale était défectueuse, la très grande majorité de ces malades présentant à la fois des signes biologiques et des symptômes fonctionnels d'intoxication. Tous ces malades ont été soumis à la cure de Saint-Nectaire.

Sur 305 d'entre eux, chez lesquels le dosage de l'urée sanguine avant la cure ou bien au début du traitement, indiquait une azotémie supérieure à 45 centigrammes, Sérane a constaté, après trois semaines de cure, les résultats suivants :

— Dans 63 % des cas l'azotémie était redevenue normale.

— Dans 28 % des cas, l'azotémie avait diminué mais restait supérieure à 0 gr. 45.

— Dans 6 % des cas, la rétention était restée stationnaire.

— Dans 3 % des cas, elle avait augmenté.

En 1935, le même auteur est revenu sur ses travaux antérieurs et a publié 1.120 nouvelles observations de néphrétiques ayant des troubles nets d'excrétion azotée.

Voici, pour 800 azotémiques suivis pendant la cure, les résultats obtenus en fin de traitement :

— Azotémie totale à 0 gr. 40 pour 1.000 ou au-dessous : 56 % des cas.

— Azotémie diminuée, mais supérieure à 0 gr. 40 pour 1.000 : 34 % des cas.

— Azotémie stationnaire ou légèrement augmentée : 10 % des cas.

D'après Paillard et Fauvert (1937), l'azotémie baisse au cours de la cure de Vittel, mais à la condition que le sujet suive le régime alimentaire approprié. Les auteurs distinguent plusieurs cas :

Premier cas. — Il s'agit d'un sujet neuf ou observé ou soigné au point de vue azotémie. C'est par exemple un pléthorique gros mangeur, chez lequel à l'occasion d'un examen systématique, on constate une azotémie à 0 gr. 75. La cure de diurèse associée au régime alimentaire restrictif et au repos, amène généralement un résultat rapide et brillant. En dix jours, l'azotémie est retombée au-dessous de 0 gr. 45 et il suffira de régler les boissons hydriques et le régime azoté de ce malade pour déterminer chez lui une bonne stabilisation de son azotémie.

Deuxième cas. — Il s'agit d'un sujet dont l'azotémie oscille de 0 gr. 45 à 1 gr., et qui est correctement observé et traité. Les résultats sont ici moins brillants, mais encore très appréciables. Un tel malade qui, avec un régime hypoazoté strict ou très mitigé, oscille aux environs de 0 gr. 60, termine souvent sa cure à 0 gr. 50 ou 0 gr. 45 ou même moins. Il semble aux auteurs que dans ces cas d'azotémie limite, la cure de diurèse apporte vraiment quelque chose de plus dans la thérapeutique courante.

Troisième cas. — Il s'agit d'un grand azotémique dont le chiffre d'urée est situé entre 1 et 2 gr. Le pronostic est

en pareil cas des plus sombres. Néanmoins, la cure de diurèse correctement suivie compte parmi les éléments qui favorisent une survie appréciable.

Amouroux, Delas et Mufti notent un abaissement important de l'azotémie sous l'action de l'eau de Barbazan-Romaine.

En 1939, Grandpierre obtient sur des lapins, avec de l'eau de La Bourboule-Choussy, des résultats contradictoires : chez les uns, l'azotémie augmente (de 0 gr. 13 à 0 gr. 23 par exemple), chez les autres, elle est en légère diminution.

C) Glutathion.

On sait le rôle que la plupart des auteurs modernes attribuent au glutathion dans les oxydo-réductions tissulaires.

On sait également la place tenue par le soufre dans la composition de ce tripeptide formé de glycocolle, d'acide glutamique et de cystéïne. Aussi n'est-il pas étonnant que l'on ait recherché si les eaux minérales et notamment les eaux minérales sulfureuses, étaient capables de modifier le métabolisme de ce corps.

Certaines eaux minérales ont le pouvoir d'augmenter le taux du glutathion sanguin.

Degrez, Rathery et Giberton (1930) obtiennent avec l'eau d'Evian une augmentation dans 6 cas sur 9.

Wolff et Mlle Manjean (1933), par des expériences sur des chiens recevant de l'eau de Challes en injection, notent une augmentation se manifestant dès le deuxième jour.

Piéry, Milhaud et Semon (1933) étudient les eaux de Challes, d'Allevard et de Luchon (Pré).

Avec Challes : augmentation du glutathion sanguin.

Avec Allevard : le taux passe de 145 à 206 mgr pour 1.000.

Avec Luchon : le taux passe de 128 à 210 mgr pour 1.000.

Pour Rathery, Wolff et Manjean (1834), l'eau de La Bourboule est sans action. Ils n'enregistrent aucune variation, sauf si le taux du glutathion sanguin était anormalement bas au début du traitement. On le voit alors s'élever pour atteindre le taux normal.

Rathery, Wolff et Rangier (1935) n'enregistrent pas de modifications nettes avec l'eau de Challes sauf dans un cas, où le taux passe du simple au double.

Les eaux de Vals, étudiées par Uzan (1936) élèvent la glutathionémie.

Enfin, Mlle Callamand (1939), étudiant les eaux sulfureuses de Cauterets, a noté également une élévation du glutathion sanguin.

D) Indoxyle.

On sait que dans les néphrites chroniques azotémiques, lorsque le chiffre de l'urée sanguine est toujours supérieur à 1 gr., les « lois » de Vidal autorisent un pronostic dont l'exactitude se trouve réalisée dans la majorité des cas.

Il est beaucoup plus difficile, sinon impossible, de se prononcer en présence d'une azotémie initiale même par l'examen des symptômes fonctionnels, de l'état de perméabilité rénale, des modifications de la constante uréo-sécrétoire, de l'état de la diurèse hydrique, de l'élimination chlorurée et des signes cardio-vasculaires.

C'est pourquoi, dans ces formes de début de la néphrite azotémique, lorsque l'urée sanguine est encore à un taux normal, ou bien ne paraît pas retenue à un chiffre assez élevé pour rendre compte de l'intoxication, de nombreux auteurs ont recherché le degré de rétention d'autres substances azotées, parmi celles faisant partie de l'azote humoral résiduel : acide urique, créatinine, et créatine, polypeptides, acides aminés et indoxyle.

Mais c'est surtout ce dernier élément dont la rétention paraît, avec celle de l'urée, présenter le plus grand intérêt au cours des néphrites chroniques.

Parmi ces auteurs, nous citerons : à l'étranger : Dorner, Rosemberg, Monias et Shapiro, Bertramélli ; et en France : Rathery et Sigwald, Thiers et Krauthammer, Giraud, Guy Laroche, Sérane et Maire.

Ces deux derniers, par l'action des eaux de Saint-Nectaire, obtiennent les résultats suivants : sur 13 malades ayant une indoxylémie inférieure à 5 mmg au début de la cure, 2 conservent 2 mmg et les autres n'en ont plus.

Pour les indoxylémies supérieures à 5 mmg, ils n'ont pas constaté de disparition, mais seulement des diminutions pour 5 malades sur 6.

En résumé, le traitement de Saint-Nectaire exerce une action très généralement favorable sur la rétention indoxylique quand le taux en est inférieur à 10 mmg, et que cette action est surtout marquée dans les indoxylémies inférieures à 5 mmg.

2° Recherches dans les urines.

A) Urée.

L'élimination de l'urée représente un élément très important dans l'étude du métabolisme des matières azotées. Dans le domaine expérimental, Fleig a vu l'injection de l'eau de La Bourboule augmenter chez l'animal l'élimination de l'urée et le rapport azoturique. Gastou et Ferrey-rolles ont fait la même observation, et admettent un accroissement du catabolisme des protides. Sauzet a obtenu des résultats analogues sur le cobaye, chez qui l'ingestion quotidienne d'eau de La Bourboule-Choussy a déterminé une élévation du taux d'excrétion uréique (de 0,06 à 0,12) ; pareille expérimentation effectuée avec l'eau de Croizat a montré au même auteur une augmentation de l'élimination uréique, mais moins importante. Enfin l'excrétion de l'urée semble plus régulière.

Mais la clinique a apporté sa part d'observations à cette étude depuis plus longtemps encore. Ainsi, dans un travail déjà ancien (1891), Percepied, du Mont-Dore, avait noté chaque jour le taux d'élimination urinaire de l'urée (et de l'acide urique) chez certains de ses malades au cours de la cure thermale.

Parmi les principaux travaux effectués dans ce sens, nous ferons notamment allusion à ceux des auteurs suivants :

Desgrez, Rathery et Giberton (1930), étudiant les effets de la cure d'Evian sur 11 malades soumis à un régime alimentaire constant et absorbant chaque jour 500 cc d'eau d'Evian, ont constaté, dans 9 cas sur 11, que l'excrétion des matières organiques était plus importante pendant la cure qu'avant celle-ci. Les variations de l'urée ont toujours suivi celles de l'azote totale. L'augmentation pendant la cure a été observée dans le plus grand nombre des cas, sans toutefois s'élever jamais au-dessus de quelques grammes. Le coefficient azoturique n'a jamais présenté de modifications significatives.

Desgrez, Rathery et Wolff (1933) notent que, sous l'action de l'eau de Vittel-Hépar, les éliminations uréiques sont légèrement augmentées dans 6 cas, mais restent inchangées dans 5 autres cas (sur 11 cas).

Rathery, Wolff et Mlle Manjean se livrèrent, en 1934, à des recherches analogues avec l'eau de La Bourboule-Choussy. Pour eux, l'élimination de l'urée se maintient constante chez le chien adulte soumis à une cure arsenicale. Une étude analogue poursuivie pendant quarante-deux jours chez le jeune chien, n'a également fait apparaître aucune différence avec un chien témoin de la même portée.

La même année, Valette, Clogne et Mme Drilhon étudient sur cinquante malades l'action de ces mêmes eaux. Dès le troisième jour de la cure, il se produit une augmentation sérieuse de l'élimination uréique, qui se maintient, suivant les cas, du troisième au huitième jour pour reprendre ensuite un taux plus normal.

L'action des eaux de Challes fut étudiée en 1935 par Rathery, Wolff et Rangier. Sous leur influence, le coefficient azoturique ne subit que des variations insignifiantes, ou reste constant.

Enfin, en 1939, ce furent Mme Belluc, MM. Chaussin, Lescœur et Mme Ranson qui firent les mêmes recherches sur l'eau de Vichy. Pour eux, l'urée, qui varie peu le premier jour de la cure, subit le deuxième jour une baisse sensible qui se continue au jour terminal, ceci pour les malades ingérant 500 cc d'eau de Vichy-Hôpital à 10 heures et à 16 heures. Pour ceux qui prennent 400 cc de cette même eau à chaque repas, ou 900 cc entre les repas par prises de 150 cc, les résultats diffèrent. Il y a alors augmentation de l'élimination uréique.

Claude, Clogne et Mme Drilhon ont procédé à l'étude des variations de l'urée urinaire sous l'influence d'ingestion d'eau du Mont-Dore (1935). Sur 5 sujets dont 3 asthmatiques, l'élimination de l'urée est apparue nettement augmentée dans 3 cas, à peu près stationnaire dans les 2 autres. D'une façon générale, le taux d'élimination uréique revenait en fin de cure au taux initial.

Mestries, étudiant en 1936 l'eau de La Bourboule-Choussy prise au griffon, constatait un abaissement de l'urée urinaire de 55 gr. 30 à 34 gr. 40 en 2 jours, ainsi qu'une diminution du métabolisme azoté en général.

En 1939, toujours avec la même eau, c'est Grandpierre qui constate une remarquable régularisation du taux de l'urée urinaire.

En 1937, Paillard et Fauvert firent les mêmes recherches au cours du traitement de Vittel, et constatèrent que l'élimination uréique des 24 heures est généralement augmentée au cours de la cure. Cette élimination, assez copieuse au début de la cure, devient rapidement stable.

B) Azote total.

Desgrez, Rathery et Wolff, travaillant sur l'eau de Vittel-Hépar (1933), noté que l'azote total urinaire variait de façon fort irrégulière. Dans 3 cas seulement (sur 11 malades) ils ont noté une élimination accrue au cours de la cure. Chez les autres malades, l'azoturie reste constante ou peut même être légèrement diminuée. Cet effet oppose la cure de Vittel-Hépar à celle de Vittel-Grande-Source qui, en général, produit une augmentation de l'azote total urinaire.

Rathery, Wolff et Mlle Manjean (1934) notent la constance du taux de l'azote total chez un chien adulte soumis à la cure arsenicale de La Bourboule-Choussy.

C) Coefficient uréique.

Sous l'action de Vittel-Hépar, Desgrez, Rathery et Wolff notèrent, en 1933, chez cinq malades observés, une augmentation habituelle de ce rapport, dont la valeur normale est 0,80 en moyenne. Cette hausse s'est poursuivie en fin de cure.

D) Indoxyle.

La recherche et le dosage de l'indoxyle urinaire présentent en clinique une certaine importance (syndrôme entéro-rénal toxique). D'après Heitz-Boyer et Grigaut, il s'agit là d'un véritable test intestinal indicateur en principe de la quantité des putréfactions intestinales, produites non seulement par les matières albuminoïdes plus ou moins digérées dans le gros intestin, mais encore sous l'action des fermentations qui, par leur irritation sur la muqueuse intestinale, provoquent des exudats albumineux au niveau du colon.

L'action de l'eau de Vittel sur l'indoxyle urinaire a été

étudiée par SCHNEIDER (1934). Sous l'influence de cette cure, on note dès les premiers jours ,souvent même dès le premier, une augmentation très appréciable dans le taux de l'indoxyle urinaire qui peut passer brusquement, par exemple, de 5 mmg à 50 mmg pour la miction de la même heure, en dehors de toute considération de régime alimentaire.

Mais cet indoxyle tend, chez l'immense majorité des sujets, à baisser progressivement pour rejoindre la normale à la fin de la cure de temps habituel.

E) Acides organiques.

L'urine normale doit son acidité aux phosphates acides qu'elle renferme. Mais elle contient également des acides organiques en plus ou moins grandes quantités : acide urique, lactique, acétique, butyrique, hippurique, formique, etc..., qui y existent, soit à l'état libre, soit surtout à l'état de sels.

L'interprétation que l'on peut donner sur la richesse plus ou moins grande de l'urine en ces acides organiques est évidemment complexe.

On peut cependant affirmer que, dans l'ensemble, certains représentent un chaînon de la dégradation métabolique des protides et que l'évaluation de leur taux constitue un indice de la perfection plus ou moins grande des combustions protidiques.

C'est dans ce sens que GOIFFON a proposé d'établir et d'envisager le rapport $\frac{\text{acides organiques}}{\text{urée}}$, qui augmente au cours de l'exercice physique quand son intensité dépasse l'entraînement du sujet, dans la cétose diabétique, la pneumonie, etc...

De même, l'hypothyroïdie s'accompagne d'une augmentation de ces acides, alors qu'au contraire dans l'hyperthyroïdie, leur taux est toujours plus bas. C'est pourquoi il pouvait paraître intéressant de rechercher les variations qu'était susceptible de présenter ce rapport au cours des cures thermales, notamment des cures alcalines.

WALTER, en 1931, a étudié à ce sujet 55 malades soumis à la cure de Vichy. Les urines furent examinées au

début et à la fin de la cure et surtout au milieu. Dans 22 cas, l'alcalinisation due à l'eau ingérée provoque une augmentation du rapport $\frac{AO}{U}$, comme dans le cas du bicarbonate de soude.

Dans 15 cas, c'est-à-dire dans 27 % des cas, l'acidité a pu baisser nettement, sans qu'on put observer un accroissement des acides organiques ; bien plus, la diminution du rapport $\frac{AO}{U}$ indicatrice de combustions plus complètes était parfois notable.

Ainsi l'eau de Vichy semble agir dans un grand nombre de cas d'une façon différente de celle qu'on serait en droit d'attendre d'une solution analogue de bicarbonate de soude. On peut sans doute admettre qu'il s'agit alors d'une action spécifique de l'eau modifiant, non l'intensité, mais la qualité des combustions.

Conclusions.

En définitive, les résultats les plus fréquemment observés au sujet des modifications du métabolisme des protides au cours des cures hydro-minérales peuvent être schématisées ainsi :

a) En ce qui concerne le sang :

— Pas d'influence marquée sur le chiffre total des protides (séro-globuline et séro-albumine).

— Baisse presque constante de l'azote résiduel.

— Diminution plus ou moins marquée de l'urée, variable suivant la cure instituée (La Bourboule, Le Mont-Dore, Saint-Nectaire, Evian, etc...) et l'état antérieur de l'individu.

— Augmentation de la glutathionémie sous l'influence de la plupart des eaux minérales sulfureuses. D'autres cures (La Bourboule) sont susceptibles de ramener à la normale une glutathionémie précédemment abaissée.

— Diminution de l'indoxylémie des néphrites sous l'influence de la cure de Saint-Nectaire,

b) En ce qui concerne l'urine :

— Les résultats concernant l'élimination de l'urée dépendent, ici encore, et de la cure et du malade.

De façon générale, cette élimination est augmentée sous l'action des cures d'Evian, de Vittel, du Mont-Dore. Dans d'autres cas (Vichy, La Bourboule) on assiste tantôt à une augmentation, tantôt à une diminution, soit dans l'ensemble à une régularisation avec tendance à retrouver le chiffre normal quelqu'ait été le sens de l'écart du début.

— L'élimination de l'azote total, celle de l'indoxyle, se trouvent augmentées au cours de la cure de Vittel qui améliore en même temps le coefficient uréique.

— Enfin, avec Vichy, on peut obtenir une régularisation du taux des acides organiques urinaires.

CHAPITRE VII

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DES NUCLÉOPROTÉIDES

I. — RECHERCHES DANS LE SANG.

II. — RECHERCHES DANS LES URINES.

III. — CONCLUSIONS.

On sait que l'acide urique représente chez l'homme le terme ultime de dégradation et partant, la forme d'élimination des nucléoproteïdes.

Plusieurs auteurs ont, à la suite de PERCEPIED du Mont-Dore (1891), recherché quelles étaient les modifications de cette élimination au cours des cures thermales.

1° Recherches dans le sang.

a) L'augmentation de l'acide urique sanguin a été noté par les auteurs suivants :

— LESCŒUR et DESGREZ (1926), avec l'eau de Vichy-

Hôpital et Vichy-Grande-Grille, constatent une augmentation dès le début de la cure, très nette chez les hyperuricémiques. Le taux se maintient élevé au cours du traitement.

— Violle (1931), avec l'eau de Vittel-Grande-Source, qui constate une hyperuricémie dès le cinquième jour de traitement, augmentant jusqu'au douzième ou quinzième jour, puis qui diminue et tend à la normale.

— Desgrez, Rathery et Wolff (1933), qui notent une augmentation d'élimination chez les goutteux avec Vittel-Hépar.

b) Pour d'autres auteurs, les résultats ont été douteux. Parmi eux, citons :

— Desgrez, Rathery et Giberton (1930) avec l'eau d'Evian.

— P. et M. Vauthey (1934), avec l'eau de Vichy, notent une augmentation (de 29 à 36 mmg par litre de sang total) chez les sujets à taux uricémique normaux, et une diminution (de 38 à 36 mmg par litre de sang total) chez les hyperuricémiques préalables.

c) Par contre, certains auteurs ont noté une diminution nette et régulière.

— Rouzaud et Sérégé (1922) avec Vichy-Grande-Grille.

— Desgrez, Rathery et Lescœur, en 1926, avec Pougues-Saint-Léger. La baisse se manifeste dès les premiers jours de la cure et d'une façon d'autant plus sensible que les sujets présentent une tendance plus marquée à l'hyperuricémie.

—Le Pr. Alexandrov et le Dr Gazenko, en 1929, avec les eaux d'Essentouky (Caucase Nord). La diminution se manifeste dans 88,15 % des cas et même 95,8 % chez les goutteux.

— Amouroux, Delas et Mufti, en 1933, avec l'eau de Barbazan-Romaine, constatent la disparition de l'hyperuricémie.

— Claude, Clogne et Mme Drilhon, en 1935, avec l'eau du Mont-Dore. L'acide urique sanguin fait une chute marquée. Dans tous les cas, le taux en fin de cure est inférieur au taux initial.

— Enfin, Caujolle et Gomma, en 1936, avec l'eau d'Ax-les-Thermes, constatent les mêmes variations.

2° Recherches dans les urines.

Nous rapporterons sous trois rubriques les observations des différents auteurs ayant effectué ces recherches, suivant que cette élimination a été nettement augmentée, nettement diminuée ou qu'elle soit restée à peu près constante aux erreurs d'expériences près.

a) Parmi les auteurs qui ont indiqué une augmentation très nette de l'élimination au cours de la cure, nous citons :

— Schneider, en 1925, à Contrexéville, a noté des doses de 1 gr. à 1 gr. 80 pour 1.000 et en moyenne une augmentation de 30 %.

— Lescœur et Desgrez, en 1926, avec Pougues-Saint-Léger (hausse d'autant plus marquée que les sujets présentent une tendance plus grande à l'hyperuricémie).

— Desgrez, Rathery et Lecœur, en 1926, avec Pougues Saint-Léger.

— Daniel et Popescu-Buzen, en 1928, avec l'eau de la source n° 24 d'Olanesti (Roumanie) ; augmentation moyenne 50 %.

—Sauzet, en 1929, avec l'eau de La Bourboule-Choussy.

— Violle, en 1931, avec Vittel Grande Source.

— Enfin, Claude, Clogne et Mme Drilhon, en 1935, avec l'eau du Mnot-Dore (augmentation constante et dans tous les cas).

b) Parmi les auteurs qui ont indiqué une diminution très nette de l'élimination au cours de la cure, nous citons :

— Peskett et Clément, en 1929, avec les eaux de Bath.

— Et Rathery, Wolff et Rangier, en 1935, avec l'eau de Challes.

c) Parmi les auteurs qui ont indiqué une élimination variable (tantôt augmentée, tantôt diminuée, suivant les malades) ou constante, nous citons :

— Lescœur et Desgrez, en 1926, avec Vichy Grande-Grille et Hôpital.

— Le Pr. Alexandrov et le Dr Gazenko, en 1929, avec les eaux d'Essentouky (Caucase Nord). Augmentation dans 68 % des cas, diminution dans 32 %.

— Desgrez, Rathery et Giberton, en 1930, avec Evian-Cachat (augmentation dans 3 cas, constance dans 1 cas, diminution dans 4 cas).

— Desgrez, Rathery et Wolff, en 1933, avec Vittel-Hépar.

— P. et M. Vauthey, en 1934, avec Vichy (augmentation chez les sujets à taux uricémique inférieur à la normale et diminution chez les hyperuricémiques préalables).

— Rathery, Wolff et Manjean, en 1934, avec La Bourboule-Choussy.

— Rathery, Wolff et Rangier, en 1935, avec l'eau de Challes.

— Paillard et Fauvert, en 1937, avec Vittel-Grande-Source (décharges intermittentes).

— Mlle Belluc, MM. Chaussin, Lescœur et Mme Randoin, en 1939, avec Vichy-Hôpital (l'ingestion massive à 10 heures et à 16 heures donne une légère diminution ; l'eau prise aux repas donne une légère augmentation).

Aux modifications du métabolisme des nucléoprotéïdes, nous rattacherons les notes suivantes relatives à l'élimination de l'acide oxalique urinaire.

Pour Martin (1929), l'eau de Vittel Grande-Source contribue à l'élimination des oxalates.

Les travaux du Pr. Nechkovitch, de Belgrade, en 1936, sur les eaux de Vrnjci-les-Bains et de Rogaska-Slatina lui ont permis les constatations suivantes :

Vu l'influence de l'eau de Vrnjci sur la solubilité de l'acide oxalique urinaire, de même que l'influence de Rogaska-Slatina sur la solubilité et la quantité de l'acide oxalique urinaire, il est certain que c'est à bon droit que ces eaux sont prescrites contre l'oxalémie.

Conclusions.

Si le métabolisme des nucléoprotéïdes n'est pas à l'abri de l'influence exercée par les cures hydro-minérales sur le chimisme humoral et tissulaire, les résultats fournis par les auteurs ne sont pas toujours d'une interprétation simple.

Il semble que, avec GRIGAUT, BRICOUT, SCHNEIDER et l'Ecole de CHAUFFARD, on puisse considérer, au cours du lavage tissulaire obtenu par la cure, trois phases successives de déplacement de l'acide urique, suivant qu'on considère celui-ci au niveau des tissus, du sang, puis des émonctoires.

Ces constatations permettraient sans doute d'élucider certains résultats paradoxaux d'augmentation ou de diminution de l'uricémie, observés dans des conditions apparamment analogues.

CHAPITRE VIII

ACTION DES CURES HYDRO-MINÉRALES SUR LE MÉTABOLISME BASAL

I. — RECHERCHES SUR L'ANIMAL.

II. — RECHERCHES « IN VITRO ». RESPIRATION TISSULAIRE.

III. — RECHERCHES CHEZ L'HOMME.

IV. — CONCLUSIONS.

Entre un être vivant et le milieu qui l'environne, il y a constamment échange d'énergie.

Le fait est particulièrement net chez les homéothermes. La valeur de ces échanges est excessivement variable suivant les facteurs physiques et le comportement physiologique du sujet.

Mais, si l'individu se trouve à jeûn depuis une dou-

zaine d'heures, s'il réalise un état de résolution musculaire parfaite et de plus, s'il se trouve placé dans une atmosphère dont la température soit égale à celle de son point de neutralité thermique, la quantité d'énergie diffusée alors dans le milieu extérieur est non seulement identique chez le même individu, à des intervalles plus ou moins éloignés (en dehors de la période de croissance), mais encore, si on prend soin de la rapporter au mètre carré de surface corporelle, elle est sensiblement égale d'un individu à un autre individu de même espèce, et même d'un homéotherme à un autre (loi de Richet).

Cette valeur remarquable et constante qu'affectent alors les échanges d'énergie, correspond à ce qu'il est convenu d'appeler le métabolisme de base.

On peut définir le métabolisme de base comme la dépense inéluctable de l'organisme pour assurer son fonctionnement vital quand on a supprimé toutes les dépenses compressibles accessoires ou contingentes.

La valeur de ce métabolisme est modifiée précisément au cours de ces maladies chroniques de la nutrition qui relèvent pour une si grande part des cures hydro-minérales.

Il n'est donc pas étonnant qu'un certain nombre d'auteurs aient recherché soit sur l'homme, soit sur l'animal, les modifications subies par le métabolisme basal sous l'influence du traitement hydro-minéral.

1° Recherches sur l'animal.

Chez l'animal, nous tiendrons compte notamment des résultats obtenus par Dodel (1931) chez le pigeon et la grenouille, et chez le lapin par Dodel et Dastugue (1936), Piéry, Enselme et Mlle Nury.

Chez ces différents animaux, un certain nombre d'eaux minérales employées sous forme d'injections sous-cutanées, intra-musculaires ou intra-veineuses, modifient le métabolisme de base.

Il en est ainsi par exemple pour l'eau de Challes qui détermine une augmentation assez prononcée de ce métabolisme (20 à 30 %), assez fugace (durant quelques heures) et qui se renouvelle à chaque ingestion. Cette augmentation se produit encore après injection d'oxyde de fer dont l'action, d'après certains auteurs, aboutirait à un blocage du système réticulo-endothélial. Elle se produit également après

thyroïdectomie, ce qui fait penser à une influence à localisation tissulaire.

2° **Recherches « in vitro ». Respiration tissulaire.**

Aussi, rapprocherons-nous des expériences précédentes, celles qui ont été entreprises par Dodel, Dastugue et Mlle Bayon (1939) ou d'autres expérimentateurs (Mougeot et Aubertot, Pierret et Halpern) à propos de l'influence des eaux minérales sur le pouvoir oxydo-réducteur des tissus ou des humeurs.

C'est ainsi qu'un grand nombre d'eaux minérales accélère le pouvoir réducteur que possèdent les extraits tissulaires, ou le lait formolé vis-à-vis du bleu de méthylène.

Par exemple, d'après les chiffres fournis en 1938 par Dodel et Dastugue, dans des conditions où le bleu de méthylène se trouve décoloré par l'oxydo-réductase du lait en 104 minutes en présence d'eau distillée, la décoloration se produit en 106 minutes en présence d'eau de ville, en 76 minutes avec une solution de bicarbonate de soude à 11 pour 1.000, en 75 minutes avec l'eau de La Bourboule-Choussy, en 73 minutes avec l'eau de Bernadie (d'Ardes-sur-Couze), en 67 minutes avec l'eau de Saint-Nectaire, et en 65 minutes avec l'eau du Breuil (Source Hydroxydase).

En ce qui concerne l'oxydoréductase du foie, les mêmes auteurs ont obtenu également une action favorisante très marquée, qui s'échelonne dans l'ordre suivant : Bernadie, La Bourboule-Choussy, le Puit-Artésien (Clermont-Ferrand), Saint-Nectaire, Le Breuil.

D'après ces mêmes auteurs, deux facteurs sont essentiellement capables d'expliquer, en de telles conditions, le pouvoir favorisant des eaux minérales : le bicarbonate de soude par son pouvoir tampon et sa réaction ionique, et les sels ferreux qui renferment ces eaux minérales. Et en fait, en préparant de façon extemporanée des solutions de bicarbonate de soude à 5 pour 1.000 et de sulfate de fer à 1 pour 10.000, c'est-à-dire à des concentrations analogues à celles que l'on rencontre dans les eaux minérales favorisantes, ils ont obtenu des accélérations du même ordre de grandeur.

Il va de soi qu'ils s'étaient assurés par des expériences préalables que les sels ferreux n'avaient pas eux-mêmes aucune action dans ces mêmes conditions expérimentales, sur la décoloration du bleu de méthylène, en l'absence de lait ou d'extrait tissulaire.

Les recherches de Piéry, Enserme et Mlle Nury (1938) ont porté sur les modifications survenues dans le cycle de l'oxygène pendant un traitement de 45 jours par injections journalières de 5 cc d'eau de Brides-Hybord, chez des lapins.

Pour cela, ils ont étudié les gaz du sang du ventricule gauche. Le sang étant recueilli sous paraffine, en présence d'anti-coagulant et étudié par la méthode de Haldane. Voici les résultats obtenus :

Lapins adaptés à Brides sans aucune injection.

Capacité	Fer	Nb globulaire	Saturation	Teneur	CO_2
—	—	—	—	—	—
10,5	0,54	9.735.000	97,12	11,17	31,53
10,94	—	6.300.000	92,25	10,19	35,06

Lapins adaptés à Brides après 42 injections.

Capacité	Fer	Nb globulaire	Saturation	Teneur	CO_2
—	—	—	—	—	—
13,44	0,56	11.340.000	97,53	13,11	36,91
12,6	—	8.720.000	—	—	—

On note une augmentation légère de la capacité oxygénée. Les auteurs croient qu'elle est en rapport avec des exigences périphériques plus grandes en oxygène.

Enfin, plus récemment et de façon plus précise encore, Enselme, travaillant sur la source Alun d'Aix-les-Bains et un broyat de cœur de chien a montré que cette eau augmente légèrement et de façon constante l'oxydation de l'acide succinique par sa chaîne d'oxydation naturelle.

En définitive, sans vouloir exclure la possibilité de mise en jeu de facteurs hormonaux (thyroïde) ou nerveux (organo-végétatifs), nous pouvons conclure de l'ensemble de ces recherches expérimentales que les eaux minérales sont capables d'influencer le métabolisme basal et ceci par un action directe sur les oxydo-réductions tissulaires.

3° Recherches chez l'homme.

D'autres auteurs ont étudié la même question chez l'homme.

En 1924-1925, Talamet étudie les variations du métabolisme basal chez 100 sujets en traitement à l'hôpital militaire de Vichy. La cure produit, au début, une augmentation légère des échanges, qui est à son maximum vers le neuvième jour ; puis le métabolisme basal revient à son

chiffre initial vers la fin de la cure. L'augmentation est marquée dans les cas de diabète avec dénutrition et dans les affections hépatiques. Les résultats confirment l'intensité des combustions organiques au cours de la cure.

Dans une étude très documentée, qui a porté sur 130 cas, Galup (1927) a mesuré le métabolisme de base chez des asthmatiques au cours de la cure du Mont-Dore, mais sans entreprendre l'étude de ses effets immédiats, ses mesures ayant été faites du douzième au seizième jour.

Il estime toutefois à priori que les modifications immédiates n'ont pas faussé ses résultats de façon importante, ceux-ci étant comparables entre eux à une période avancée du traitement thermal. La proportion de métabolisme basal anormal chez les asthmatiques en période d'accalmie, est comprise entre 18 et 25 % et il n'attribue qu'une influence négligeable aux cures antérieures.

Delacroix (1929) a observé les modifications du métabolisme de base sous l'influence de la cure de Bourbonne, chez 32 sujets de 30 à 75 ans. Toutefois, ces mesures n'ont pas été systématiques, car, si pour tous les malades elles ont été effectuées au début de la cure, elles ont été reprises pour certains au huitième jour, pour d'autres à la fin de la cure seulement. Il constate que ce métabolisme est au maximum du sixième au huitième jour, avec augmentation très nette de l'oxygène consommé, augmentation de l'acide carbonique éliminé et élévation du quotient respiratoire réel, pour redescendre ensuite au-dessous de son chiffre primitif et parallèlement à la courbe d'élimination de l'acide urique.

La plupart de ces malades avaient un métabolisme basal augmenté avant la cure ; celle-ci favorise donc son retour à la normale.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus à Saint-Amand par Duhot et Rachez, pour la tension artérielle, et de ceux de Noe (1932) pour le métabolisme de base sous l'action de cette eau. Nous ne nous étendrons pas davantage sur les effets de cette cure, le mode d'administration de ses eaux (bains de boues) n'entrant pas dans le cadre de nos recherches qui portent uniquement sur les eaux minérales administrées par ingestion ou injection.

Enfin, Rathery, Wolff et Rangier (1935), étudiant les effets de la cure de Challes, notent simplement que le

métabolisme basal de leurs malades se trouve dans les limites courantes et que la cure n'a pas semblé modifier cette constante.

Conclusions.

Dans un grand nombre de cas observés chez l'homme, la cure hydro-minérale modifie le Métabolisme de base. Ce résultat ne saurait nous surprendre, car nous pouvons le considérer comme la manifestation de toutes les actions que nous avons déjà signalées sur les métabolismes partiels.

Le mécanisme de cette influence semble pour le moins être triple : hormal, nerveux, tissulaire ; ce dernier ayant été déjà particulièrement étudié.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

D'après les recherches bibliographiques que nous avons poursuivies et l'exposé critique auquel elles ont servi de base, on peut dégager, nous semble-t-il, les conclusions générales suivantes, relatives à l'influence exercée par les cures hydro-minérales :

1° Sur l'hydrémie.

Tout au moins dans le cas de l'eau de Vittel-Grande-Source, les modifications de l'hydrémie provoquées par l'ingestion de cette eau sont plus considérables, toutes conditions restant égales par ailleurs, que celles déterminées par l'absorption d'eau pure.

2° Sur le métabolisme des sels minéraux.

Les travaux qu'il nous a été donné de collationner au sujet de l'influence des cures hydro-minérales sur le métabolisme des sels minéraux. sont suffisants pour permettre de conclure à une action incontestable, mais ces résultats sont encore trop fragmentaires pour qu'il soit possible d'en tirer une loi générale.

3° Sur l'équilibre acide-base de l'organisme.

L'influence exercée par les cures hydro-minérales, l'ingestion d'eaux minérales ou les injections (à l'animal) de ces mêmes eaux, constituent un chapitre déjà bien fouillé de l'hydrologie expérimentale.

Incontestablement, dans bien des cas, les eaux minérales sont capables de provoquer une véritable alcalinisation de l'organisme. Mais le point le plus intéressant mis en évidence par les différents chercheurs, et dont l'impor-

tance est d'autant plus considérable qu'on peut trouver des résultats analogues dans beaucoup d'autres domaines, c'est que les eaux minérales ont tendance à ramener l'équilibre acide-base de l'organisme à sa valeur normale, quelle qu'ait été cette valeur au début de la cure.

4° Sur le métabolisme des glucides.

L'influence qu'exercent les cures hydro-minérales sur le métabolisme des glucides a donné lieu à un nombre important de recherches.

Ces dernières ont été poursuivies soit simplement « in vitro » (glycolyse), soit sur l'animal et chez l'homme, et dans ces cas elles ont eu trait aux chiffres de la glycémie, à l'I. C. R. plasmatique et urinaire, aux différentes valeurs présentées par la glycosurie ou par l'élimination des corps cétoniques.

De cet ensemble assez dense de résultats, on peut déduire que, dans des cas cliniquement bien choisis (diabète comportant un facteur hépatique notable) et soumis à une cure hydro-minérale appropriée, telle que certaines cures alcalines, bicarbonatées calciques ou sulfureuses, on assiste de façon constante à une amélioration de ce métabolisme, amélioration qui se manifeste non seulement par les signes cliniques présentés par le sujet et qui ne sont pas ici de notre ressort, mais encore par tous les tests biochimiques que nous venons d'énumérer.

Beaucoup de ces observations ont une valeur quasi-expérimentale et nous pouvons affirmer, du point de vue rigoureusement scientifique, que l'action des cures hydro-minérales sur le métabolisme des glucides, compte tenu des réserves que nous venons de faire, constitue une des propriétés pharmaco-dynamiques et thérapeutiques les moins discutables des eaux minérales.

5° Sur le métabolisme des lipides.

L'influence exercée par la crénothérapie sur le métabolisme des lipides a donné lieu à un nombre considérable d'observations, surtout en ce qui concerne le cholestérol.

De l'ensemble des résultats publiés, se dégage la constatation qu'un très grand nombre d'eaux minérales sont capables de ramener le chiffre de la cholestérolémie vers sa valeur normale.

Quant au mécanisme de cette action, il paraît encore prématuré de vouloir le fixer avec certitude. Toutefois, il est permis d'indiquer, dès à présent, que ce mécanisme doit varier suivant l'origine de l'hypercholestérolémie, c'est-à-dire suivant que celle-ci serait dûe à une rétention dans l'organisme par insuffisance des émonctoires, ou suivant qu'une modification des processus de solubilisation du cholestérol dans les humeurs en serait la cause.

6° Sur le métabolisme des protides.

L'influence exercée par les cures hydro-minérales sur le métabolisme des protides est variable suivant que les recherches ont porté sur le sang ou sur l'urine.

a) En ce qui concerne le sang :

— Pas d'influence marquée sur le chiffre total des protides (séro-globuline et séro-albumine).

— Baisse presque constante de l'azote résiduel.

— Diminution plus ou moins marquée de l'urée, variable suivant la cure insttiuée (La Bourboule, Le Mont-Dore, Saint-Nectaire, Evian, etc...) et l'état antérieur de l'individu.

— Augmentation de la glutathionémie sous l'influence de la plupart des eaux minérales sulfureuses. D'autres cures (La Bourboule) sont susceptibles de ramener à la normale une glutathionémie précédemment abaissée.

— Diminution de l'indoxylémie des néphrites sous l'influence de la cure de Saint-Nectaire.

b) En ce qui concerne l'urine :

— Les résultats dépendent, ici encore, pour l'élimination de l'urée, et de la cure et du malade.

De façon générale, cette élimination est augmentée sous l'action des cures d'Evian, de Vittel, du Mont-Dore. Dans d'autres cas (Vichy, La Bourboule), on assiste tantôt à une augmentation, tantôt à une diminution, soit dans l'ensemble à une régularisation avec tendance à retrouver le chiffre normal quel qu'ait été le sens de l'écart du début.

— L'élimination de la dose totale, celle de l'indoxyle, se trouvent augmentées au cours de la cure de Vittel qui améliore en même temps le coefficient uréique.

— Enfin, avec Vichy, on peut obtenir une régularisation du taux des acides organiques.

7° Sur le métabolisme des nucléo-protéïdes.

Si le métabolisme des nucléo-protéïdes n'est pas à l'abri de l'influence exercée par les cures hydro-minérales sur le chimisme humoral et tissulaire, les résultats fournis par les auteurs ne sont pas toujours d'une interprétation simple.

Il semble que, avec Grigaut, Bricout, Schneider et l'Ecole de Chauffard, on puisse considérer, au cours du lavage tissulaire obtenu par la cure, trois phases successives de déplacement de l'acide urique, suivant qu'on considère celui-ci au niveau des tissus, du sang, puis des émonctoires.

Ces constatations permettraient sans doute d'élucider certains résultats paradoxaux d'augmentation ou de diminution de l'uricémie, observée dans des conditions apparamment analogues.

8° Sur le métabolisme de base.

Dans un grand nombre de cas observés chez l'homme, la cure hydro-minérale modifie le métabolisme de base. Ce résultat ne saurait nous surprendre, car nous pouvons le considérer comme la manifestation de toutes les actions que nous avons déjà signalées sur les métabolismes partiels.

Le mécanisme de cette influence semble pour le moins être triple : hormonal, nerveux, tissulaire ; ce dernier ayant été déjà particulièrement étudié.

En définitive, de tous ces résultats, nous pensons pouvoir déduire la double conclusion suivante :

1° Le nombre des observations faites ou des expériences réalisées et la valeur de certaines d'entre elles, permettent d'établir de façon incontestable l'influence exercée par les cures hydro-minérales sur le chimisme humoral et tissulaire, abstraction faite de toute question d'alimentation, de repos, de changement de milieu, etc...

2° Par contre, si multiples que se trouvent être les résultats auxquels nous venons de faire allusion, il est également incontestable qu'un très grand nombre de lacunes persistent dans ce tableau consacré à l'influence exercée par les cures hydro-minérales sur les différents métabolismes, lacunes concernant différents processus biologiques dont les modifications n'ont pas encore été suffisamment étudiées au cours des cures, et lacunes concernant le carac-

tère même de certaines observations qui n'ont pas toujours été conduites avec une rigueur scientifique suffisante.

Tout l'intérêt d'un travail comme celui-ci, qui jamais à notre connaissance n'avait encore été abordé de façon générale et systématique, résiderait précisément dans la mise en évidence de ces lacunes (telles que nous avons essayé de les souligner au fur et à mesure) et des indications qu'on pourrait en tirer pour l'élaboration de nouvelles recherches.

Clermont-Ferrand, le 6 avril 1944.

Le Président du Jury :

C. LAPP.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 6 avril 1944.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie.

Pour le Doyen,

P. l'Assesseur :

Ch. LAPP.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 7 avril 1944.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

André FORSTER.

BIBLIOGRAPHIE

AMOUROUX (R.), DELAS (R.) ET MUFTI (N.). — Action des eaux sulfutées-calciques de Brabazan sur l'azotémie, l'uricémie, la glycémie et la cholestérolémie. — 14e *Congrès. Nat. Hydrologie.* Toulouse, oct. 1933.

AUGUSTE (C.). — Etude comparative de l'hydrémie provoquée par l'ingestion d'eau pure et d'eau de Vittel G. S. — *Bull. Acad. Méd.* 1932, 108, p. 1029.

AUGUSTE (C.) ET (S.). — Hydrémie provoquée par l'eau de Vittel G. S. — *C. R. Soc. Biol.* 1933, 112, p. 197.

AUGUSTE (C.) — Influences comparées de l'ingestion d'eau pure et d'une eau minérale diurétique sur les protéines de sérum sanguin. — *Ann. de Méd.* 1933, 33, p. 158.

BALTACEAMO (G.) ET VASILIU (C.). — Le métabolisme des glucides et les eaux minérales sulfureuses. — *Presse Therm. et Clim.* 1936, 77, p. 688.

BARBIER (P.) ET PEQUINOT (H.). — L'hydrotropie. *Paris Médical*, 30-1-37, p. 100.

BATMALE (M.). — Le métabolisme azoté et la cure de diurèse de Labarthe de Rivière. — *Sté Hydrol. et Clim. Toulouse*, 6-12-1925.

BECKER. — Cité par *Winternitz K.-K. Gesellschaft der Aertze in Wien.* 12-12-1891.

BELLUC (S.), CHAUSSIN (J.), LESCOEUR (L.) ET RANSON (T.). — Action de l'eau de Vichy ingérée suivant différentes modalités, sur les éliminations urinaires chez l'homme normal. — Modifications apportées dans le métabolisme des phosphates. — *Presse Therm. et Clim.* 1-2-39, p. 97.

BIERRY (H.) ET RATHERY (F.). — Effets de l'ingestion d'eau de Vichy et de solutions de bicarbonate de soude sur l'acidité urinaire et l'excrétion de quelques éléments de l'urine. — *Ann. Inst. Hydrol. Paris*, III, 1925, n° 4, oct.-déc., p. 275.

BIERRY (H.). — Action de l'eau de Vichy sur la réaction urinaire. — *Paris-Médical*, XIV, 1926, N° 16, 19-4, p. 359.

BINET (M.-E.). — L'hypercholestérolémie en clinique hydrologique et spécialement chez les diabétiques. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1937, 8, p. 346.

BRAHN ET BIELCHOWSKY. — Über ânderung des Wassergehaltes des Blutes nach peroralem Wassergaben. — *Klenische Wochenschrift*, 7. 2.004, 1928, 2.

CALLAMAND (O.). — La glutathionémie et la cure sulfurée de Cauterêt. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1938, 7, p. 381.

CAUJOLLE (F.) ET GOMMA. — Variations de l'uricémie pendant la cure sulfurée-sodique à Ax-les-Thermes. — *Presse Therm. et Clim.* 1936, 77, p. 699.

CHABROL (E.) ET SALLET (J.). — La glycémie adrénalique chez le chien soumis à des injections intra-veineuses lentes et continues d'eau minérale alcaline. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, 121. p. 733.

CHABROL (E.), COTTET ET SALLET (J.). — Variations comparées du cholestérol et du sucre sanguins sous l'influence d'une eau bicarbonatée-chlorurée et arsénicale, administrée par voie mésentérique en injections lentes et continues. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, 122, p. 905.

CLAUDE ET CLOGNE. — Modifications de l'équilibre acido-basique du sang au cours de la cure du Mont-Dore. — 14e *Congrès Hydrologie, Toulouse*. 1933.

CLAUDE, CLOGNE ET DRILHON. — Contribution à l'étude des variations de l'urée et de l'acide urique, sous l'action de l'ingestion d'eau du Mont-Dore. — *Soc. Hydr. Paris*, 1935, 8, p. 391.

CLAUDE (F.) ET DEBIDOUR (A.). — Le déséquilibre vago-sympathique des asthmatiques au cours de la cure thermale. — 1er *Congrès de l'Asthme au Mont-Dore*, juin 1932.

CLOGNE, COURTOIS ET PIERRET. — Des modifications du métabolisme protéique par absorption d'eau de la Bourboule-Choussy. — *C. R. Soc. Biol.* 1929, 102, p. 909.

— Variatinos de la glycémie sous l'influence d'absorption ou d'injection d'eau de la Bourboule-Choussy. — *C. R. Ac. Méd.* 1930. 103, p. 69.

CLOGNE (R.) ET DRILHON (A.). — Variations de la glycémie sous l'influence d'absorption ou d'injection d'eau de la Bourboule. — *C. R. Ac. Méd.* 1930.

— Des rapports de l'oxygénation des eaux de la Bourboule avec la glycémie du lapin. — *C. R. Ac. Méd.* 1933, 110. p. 85.

DANIEL (I.) ET POPESCU BUZEN. — L'action de la source n° 24 d'Olanesti (Roumanie) sur l'élimination de l'acide urique. — *Revue de l'Hydrologie Médicale et Climatique*, 1926, 5, p. 2.

— L'action des eaux minérales d'Olanesti dans le diabète. — *Presse Médic.*, 1931, 39, p. 772.

— Sur l'action hypoglycémiante du soufre. — Les eaux minérales sulfureuses. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 106, p. 106.

DANIEL (J.) ET HERESCU (D.). — L'action hypoglycémiante des eaux minérales d'Olanesti chez les diabétiques. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Bucarest*. VIII, 1926, n° 10, p. 315.

DANIEL (I). — Le traitement du diabète par les eaux minérales sulfureuses. — 15e *Congrès Intern. Hydrol. Belgrade* 1936. — *Presse Therm. et Clim.*, 1936, 77, p. 689.

DANIEL ET HOGLER. — Studien uber die Wasserprobe. — *Wiener archiv. für innere Medizin*, 4, 167, 1922.

DASTUGUE (G.). — L'action agocytique des eaux minérales. — *Revue Médicale*, 1933, 3, p. 13.

DEBIDOUR (A.). — Les variations de la cholestérolémie chez les asthmatiques, sous l'influence de la cure du Mont-Dore. — *Ann. Soc. Hydr. Paris*, 1937, 8, p. 360.

DEBIDOUR (A.) ET DUBOIS DE SAUJON (R.). — Influence des applications hydrothérapiques sur l'équilibre neuro-végétatif. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, déc. 1931.

DEBIDOUR (A.) ET NAGEOTTE (M.). — Etude de la cholestérolémie chez les asthmatiques. — *Ann. Soc. Hydrol.*, 20-1-36, N° 6, p. 215.

DELACROIX. — Modifications du métabolisme de base pendant la cure thermale de Bourbonne-les-Bain. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*. 1929, 71, N° 4, p. 110.

DESGREZ (A.). ET BIERRY (H.). — Sur un mode d'action des eaux thermales de Vichy, utilisées au griffon. — *C. R. Acad. Sciences*, T. 175, 1922. p. 1252.

— Equilibre acide-base et état d'acidose. — Sur un mode d'action des eaux de Vichy utilisées au griffon. — *Ann. Inst. Hydrol. Paris*. 1923, I, p. 143.

— Action de l'eau de Vichy sur la réaction urinaire. — *Compte rendu hebd. des séances de l'Acad. des Sciences*. CLXXVII, 1923, N° 2, 9-7, p. 143.

DESGREZ (A.), BIERRY (H.) ET LESCŒUR (L.). — Relations entre les variations du pH des eaux sulfureuses et leur transformation à l'air. — *C. R. Acad. des Sciences*. 30-6-24, T. 178.

— Contribution à l'étude des eaux sulfurées. — *Ann. Inst. Hydrole* 1924, T. II, N° 4, 247.

DESGREZ (A.), RATHERY (F.) ET GIBERTON. — La cure d'Evian. — *Presse Therm. et Clim.* 1-8-30, p. 536.

DESGREZ (A.), RATHERY (F.) ET LESCŒUR (L.). — Contribution à l'étude des eaux bicarbonatées-calciques, considérées comme éliminatrices d'acide urique. — *Ann. Inst. Hydrol. Paris*. T. IV, 1926, p. 284.

DESGREZ (A.), RATHERY (F.) ET WOLFF (R.). — Contribution à l'étude de la cure de Vittel. — Recherches sur l'action de l'eau de la source Hépar. — *Ann. Inst. Hydrol. Paris*. T. IX, N° 31, juillet-décembre 1933, p. 1.

DODEL (P.). — Variations du métabolisme basal des animaux, à la suite d'injections tissulaires d'eau minérales. — *Centre Médical*, 1931, 37, p. 176.

DODEL (P.) ET DASTUGUE (G.). — Recherches sur les modifications du métabolisme basal du lapin après injections intra-veineuses d'eaux minérales (1re note). — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1935, 10, p. 430.

— *Idem*, (2e note). — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1935, 10, p. 435.

— Evolution des néphrites expérimentales aiguës sous l'influence d'un traitement hydro-minéral. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1937, I, p. 4.

— Néphrite expérimentale aiguë. Traitement par injections d'eau minérale bicarbonatée. Survie. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1937, 7, p. 257.

Dodel (P.), Dastugue et Mlle Bayon. — Influence des facteurs physiques et des sels minéraux sur le pouvoir oxydo-réducteur des tissus. — Mécanisme d'action in vitro des eaux minérales sur les oxydo-réduction biologiques. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, N° 9, 1938-39.

Drilhon (A.). — Variations du métabolisme protéique sous l'influence d'absorption d'eau de La Bourboule. — *C. R. Soc. Biol.* 1930.

Duhot (E.). — Action des eaux minérales sur un hydrosol suspensoïde (benjoin). — *Soc. Hydro. et Clim. Paris*, 19-3-34, p. 484.

— Hyperglicémies et cures hydro-minérales. — *Nutrition*, 1939, 9, p. 143.

Duhot et Polonowsky. — Action de quelques eaux minérales sur l'équilibre acide-base. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1930, 71, p. 435.

Duhot (E.), Bizard (G.) et Cuvelier (L.). — Action comparée de l'eau de Vichy et d'une solution de bicarbonate de soude, sur la glycémie et l'indosé plasmatique du chein, au cours d'épreuves d'hyperglycémie provoquée. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, 116, p. 194.

Duhot (E.) et Cuvelier (L.). — Action des eaux minérales sur la glycémie, l'indosé plasmatique du lapin, au cours d'expériences d'hyperglycémie provoquée. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, 116, p. 191.

— Action de certaines eaux minérales sur l'épreuve d'hyperglycémie provoquée expérimentale. — *Bull. Acad. Méd.* 1934, 50, p. 96.

— Métablisme glucidique et eaux minérales. — *Echo Médical du Nord*, 1935, 21, p. 827.

— De l'action expérimentale des eaux sulfureuses sur le métabolisme glucidique. — *Presse Therm. et Clim.* 1936, 77, p. 688.

Durant-Fardel (M.). — Mémoire sur les réactions acides ou alcalines présentées par l'urine des malades soumis au traitement par les eaux de Vichy. — De l'alcalinisation des urines. — *Bull. Acad. Impériale de Méd. Paris*, 1849, T. XVIII, p. 409.

Enselme (J.). — Action des eaux d'Aix-les-Bains sur la respiration tissulaire. — *Ann. Inst. Hydrol.* T. XV, N° 54, avril-juin 1943.

Fleig (C.). — Action des injections intra-veineuses et sous-cutanées des eaux de Vichy et La Bourboule dans la glycosurie expérimentale et le diabète sucré. — *Acad. Sc. et Lettres, Montpellier*, 1909.

— Les eaux minérales, milieux vitaux. Sérothérapie artificielle et balnéothérapie tissulaire par injections dans l'organisme. — *Paris Maloine*, 1909.

Fontaine (P.-R.) et Grandpierre (R.). — Etude thérapeutique et biochimique des affections traitées à l'hôpital militaire thermal de Bourbonne-les-Bains. — *Presse Therm. et Clim.* 15-3-35, p. 196.

— Variations du taux de la glycémie sous l'influence de la cure de Bourbonne. — 14e *Congrès Intern. d'Hydrol., Toulouse.* oct. 1933.

GALUP. — Asthme et métabolisme de base. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris.* 5-12-1927.

GARDON (M.). — *Thèse de doctorat en Phie.* Lyon 1938.

GASTOU ET FERREYROLLES. — Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique des injections hypodermiques d'eau de La Bourboule. — *Poinat Paris.* 1912.

GLENARD ET GRUZEWSKA (Mme). — La concentration des ions H des eaux de Vichy. — *Sté Hydr. et Clim. Méd. Paris.* 1-12-24.

GLENARD, MATHIEU DE FOSSEY ET MANCEAU. — L'équilibre acide-base et la thérapeutique hydro-minérale. — *Bull. Acad. Méd.* 15-3-1927.

— Equilibre acide-base et les cures dites alcalines. — *Presse Therm. et Clim.* 1-7-1927, p. 438.

GOIFFON (R.). — Alcalose. Diathèse alcalique. Leur traitement hydro-minéral. — *Ann. Soc. Hydrol. et Clim. Paris*, LXVIII, 1926-27, n° 8, 7/3, p. 321.

— Recherches sur les variations de l'équilibre acide-base urinaire pendant la cure de Contrexéville. — *Paris-Médical*, 1936, 26, n° 11, p. 225.

GOIFFON (R.) ET NEPVEUX (F.). — Action de l'eau de Vichy sur l'équilibre acide-base urinaire. (Etude quotidienne chez un même sujet). — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1930-31, 72, n° 5, p. 171.

GOVAERTS ET CAMBIER. — Influence de l'introduction d'eau dans le duodenum, sur la teneur du sang artériel en hémoglobine. — *C. R. Sté Biol.* 105, 40, 1930, III.

GRANDPIERRE (R.) ET FONTAINE (P.-R.) — Action des eaux minérales de Bourbonne sur les échanges nutritifs. — *Presse Therm. et Clim.* 1933, 74, p. 629.

GRANDPIERRE, MILHAUD ET PIÉRY. — La réserve alcaline du sang dans le rhumatisme chronique et ses modifications sous l'influence de la cure de Bourbonne. — *Bull. Acad. Méd.*, 27-10-31.

HALDAM ET PRIESTLEY. — The regulation of excretion of water by the Kidneys. — *Journal of Physiology*, 50, 296, 1916.

HEULZ ET CATHELINEAU. — Essai de chimie biologique appliquée à l'étude de l'action physiologique et thérapeutique de l'eau de La Bourboule. — *Soc. Educ. Sc. Paris.*

HOPMAN ET SCHULER. — Uber die variation der relativen erythrocytenmenge und ihre Abhængig eit von wechselnder Verteilung der Erythrocyten innerhalb der Blutbahn. — Zeitsch f. d. ges. *Exper. Medezin* 30, 148, 1922.

JOMES. — On the variation in the specific gravity of the blood in health. — *Journal of Physiology*, 1887.

JUSTIN-BESANÇON (L.) — Cholestérolémies et cures thermales. — *Bull. Soc. Thérapeut.*, 1934, 8, p. 257.

— Problèmes d'actualités concernant la stérolémie. — *Soc. Hydrol. Paris*, 77e année, n° 7, 3-2-36, p. 258.

KAUFFMANN-COSLA (O.) ET ZOERKENDOERFER (W.) — Action de l'eau minérale de Karlsbad sur l'élimination par l'urine des corps intermédiaires du métabolisme des glucides. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, p. 1.609.

— Action de l'eau minérale de Karlsbad sur le métabolisme des glucides. — *Soc. Biol. Strasbourg*, 1926, 10-12, p. 1.606.

— Action des eaux minérales sur le métabolisme général chez les diabétiques. — *Arch. des Malad. Appar. Digest. et Nutr.*, XVII, 1927, n° 7 juillet, p. 7.555.

KAUFFMANN-COSLA (O.), ZOERKENDOERFER (R.)) ET ZOERKENDOERFER (W.) — Action des eaux minérales sur le métabolisme des sucres. Recherches expérimentales in-vivo. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, 2, p. 174.

KERN (A.) ET STRANSKY (E.). — Action de l'eau minérale de Karlsbad sur le métabolisme. — *Arch. F. Exp. Path. et Pharm.*, 1937, 185, p. 403.

LABBÉ (M.), TAMALET ET NEPVEUX (F.) — L'action de la cure de Vichy sur les troubles de la glycorégulation, jugée par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. — *Journal de Méd. de Paris*, XLIII, 1924, n° 49, 6-12, p. 1.023.

LASSALÉ ET Mlle FACHE. — Influence du pH des eaux bicarbonatués sodiques sur leur évacuation gastrique. — *Sté Hydrol. et Clim. Toulouse*, mars 1927.

LANDOIS. — Eulenburg's Real Encyclopedie, 3, 163, 1885.

LESCŒUR (L.) — Le pH et les eaux minérales. — *Journ. Méd. Fraaçais*, 1932, 3, p. 110.

LESCŒUR (L.) ET DESGREZ (C.) — Influence comparée de certaines eaux minérales sur l'acide urique du plasma sanguin et de l'urine. (Vichy et Pougues). — *Bull. Acad. Méd. Paris*, 3e série, CI, 1929, n° 16, 30-4, p. 572.

LESCŒUR (L.) ET Mlle PATIN. — Indice chromique plasmatique et cure alcaline chez les diabétiques. — *Nutrition*, T. IX, n° 2, 1939, p. 153.

— Indice chromique résiduel de l'urine et cure alcaline. — *Nutrition*, T IX, n° 2, 1939, p. 157.

LOEPER. — Les dilutions du sang. — *Journ. de Physio. et Patho. Gales*, 5, 79, 103 et *Thèse Méd.*, Paris, 1903, n° 196.

LOEPER, MOUGEOT ET AUBERTOT. — Action des eaux minérales sur la glycolyse. — *Bull. Acad. Méd.*, 119, 1933, 256.

LUTRINGER. — Etude des modifications du coefficient ammoniacal corrigé, sous l'influence de la cure de Contrexéville. — *Paris Médical*, 1933, 23, 336.

— Les caractères physico-chimiques de l'eau de Contrexéville-Pavillon, et leur action physiologique. — *Rv. Gén. Méd. et Chir. Afriq. du Nord*, A 13, n° 319, 1-4-36, p. 601.

LYONNET. — De la densité du sang. — *Thèse Lyon*, 1892, n° 765

MARX. — Die Blutverdünning nach Flussigkeitanfnahme. — *Klinische Wochenschrift*, 4, 2.239, 1925, 2.

MARX ET MOHR. — Uber Schwankungen der Plasmamenge nach Wasserzufuhr. — *Archiv. fe. exper. Patho. u Pharmako*, 123, 205, 1927

MATHIEU DE FOSSEY (A.) ET ROUZAUD (J.-J.) — Etude de la glycémie au cours des cures alcalines. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1931, 72, p. 252.

MATHIEU DE FOSSEY, VERDEAU ET MANCEAU. — Etude de l'acidité ionique urinaire pendant la cure de Vichy. — *Presse Therm. et Clim.*, 1-1,25, p. 10.

MATHIEU DE FOSSEY, GOIFFON ET NEPVEUX. — Modifications de l'équilibre acide-base urinaire provoquées par la cure de Vichy. — *Paris Médical*, 1931, n°7, 14-2, p. 155.

MAYER (P.) — Sur les points ou se fixe temporairement l'eau dans l'organisme. .. *C. R. Soc. Biol.*, 58, 588, 1906.

MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), SIMÉON (A) ET FINCK (A.) — Contribution à l'étude du terrain en pathologie. Recherches biochimiques sur le terrain inanitié. — *Paris Médic.*, 5-5 1928.

NOÉ (H.-L.) Les variations du métabolisme basal, au cours de la cure de Saint-Amand. — *Thèse Doctorat Phie Lille*, 1933.

PAILLARD (H.) ET FAUVERT (R.) — Quelques modifications biologiques pendant la cure de diurèse de Vittel. — *Paris Médical*, 1937, 16, 343.

PERCEPIED (E.) — Etude sur l'action physiologique des eaux du Mont-Dore. — *Ann. Hydr. Paris*, 1891.

PIÉRY ET MILHAUD. — Action des eaux minérales sur la teneur du sang et des organes en glutathion réduit. — *Westn. Balneol. Klimatol. Spolceskoslov Praha*, 1936, 15, 48.

PIÉRY, ENSELME ET NURY. — Influence d'une eau minérale sulfatée-chlorurée calcique (source Hybord de Brides) sur le cycle des lipides. — *Presse Therm. et Clim.*, 15-2-38, p. 100.

POLONOWSKI (M.) ET WARÉMBOURG (H.). — Détermination de l'indosé du plasma sanguin par l'indice chromique résiduel. — *C. R. Soc. Biol.*, T CVII, p. 310.

PROUST. — Action hypoglycémiante de l'eau de La Bourboule. — *Thèse de Lyon*, 1930-31, n° 123.

PUECH (A.) — Effets de quelques eaux minérales sur la dyscholestérolémie. — *Presse Therm. et Clim.*, 1938, 79, 207.

PUECH (A.), MONNIER (P.) ET VAQUIER (G.) — Effets de quelques eaux minérales sur l'indice chromique résiduel plasmatique chez les diabétiques. — *Montpellier Médical*, 84e *année*, T XIX-XX, n° 4, p. 323.

PUECH (A.), MONNIER (P.) ET LAZERGUES (P.) — Action d'une eau bicarbonatée-sodique forte sur l'indice chromique résiduel dans le diabète et les cirrhoses du foie. — *Montpellier Médical*, 86e année, T XXIII-XXIV, n° 3, p. 233.

RATHÉRY (F.) ET LESCŒUR (L.) — Contribution à l'étude des eaux bicarbonatées-calciques considérées comme éliminatrice d'acide urique. — *Ann. Inst. Hydrol. Paris*, IV, 1926, n° 4, oct.-déc., p. 284.

RATHÉRY (F.), LESCŒUR, DE TRAVERSE ET PATIN. — Etude biologique de la cure alcaline au griffon et loin de la source. — 14e *Congrès Intern. Hydrol. Toulouse*, oct. 1933.

— Action de la cure hydro-minérale sur l'acidose diabétique et sur le diabète simple. — *Ann. Inst. Hydol. Paris*, T 10, n° 1, janv.-juin 1935, p. 42.

RATHÉRY, WOLFF ET RANGIER. — Contribution à l'étude de la cure thermale sulfureuse dans les rhumatismes chroniques. — *Presse Therm. et Clim.*, 15-7-35, p. 461.

RATHÉRY, WOLFF ET Mlle MANJEAN. — Action de la cure arsénicale sur le métabolisme azoté et sur le métabolisme des glucides. — *Presse Therm. et Clim.*, 1-8-34, p. 485.

ROMINGER. — Uber den Wassergehalt des Blutes bei Gesunden und ernährungsgestörten saûglingen. — *Zeitschrift fut Kinderheil*, 26-23 1920.

ROQUES ET VALDIGUIÉ. — Les variations de la glycémie après injection d'eau sulfurée sodique. — *Presse Therm. et Clim.* 1936, 77, p. 689.

ROUZAUD ET SEREZE. — De l'action comparée des sources chaudes de Vichy sur la viscosité sanguine, la pression artérielle, l'uricémie et la cholestérinémie. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, 86, 808.

ROY. — *Proceeding of the Physiological Society*, mars 1884.

SAUZET (E.). — Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamiques des eaux minérales de La Bourboule. —*Thèse Lyon*, 1928.

— Action des eaux minérales de La Bourboule sur les échanges nutritifs. — *Pratique Médicale Française*, 1929, 6 bis, p. 251.

SCHNEIDER (J.) ET GRIGAUT (A.). — Variations de l'acide urique, de la cholestérine et de l'urée sanguine sous l'influence de la cure de Vittel. — *Congrès de la Goutte-Vittel Sept.*, 1935, C. R., p. 529.

SELLIER (J.). — Contribution expérimentale à l'action physiologique des eaux sulfatées calciques sur la diurèse et le métabolisme des urines chez le chien. — *Ann. Inst. Hydrol. Paris*, 1933, 8, 276.

SERANE (J.-J.). — Modifications de la fonction uréo-sécrétoire au cours de la cure de Saint-Nectaire. Application au traitement hydro-minéral de certaines azotémies. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1925.

— L'indoxylémie dans les néphrites chroniques. Ses modifications au cours de la cure de Saint-Nectaire. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 75e année, N° 6, 1933-1934, p. 314.

— La cure de Saint-Nectaire dans certaines formes de néphrites azotémiques et mixtes. — *Presse Therm. et Clim.*, 1-1-35, p. 18.

SÉRANE ET MAIRE. — Recherches cliniques sur l'indoxylémie dans les néphrites chroniques. — *Monde Médical*, 15 mai 1933.

SIEBECK. — Die Wasserausscheidung durch die nieren und reé Wasserhaushalt des orgasnismus. — *Deutches Arch. fur Klinische Medizin*, 128-173, 1919.

STRANSKY (E.). — Recherches sur l'action des cures de boisson sur la composition du sang. Sur le comportement des cathions alcalins et alcalino-terreux, des chlorures, phosphates, au

cours de l'ingestion d'eau de Karlsbad. — *Arch. f. exp. Path. u Pharm.*, 1934, 176-510. *J. P. P.*, 1935, p. 634.

— Action des cures de bosson sur la composition du sang. Comportement des colloïdes du sérum au cours de l'ingestion d'eau de Karlsbad. — *Arch. f. exp. Path. u Pharm.*, 1934, 178-533. *J. P. P.*, 1935, p. 634.

— Recherches sur l'action des cures de boisson sur la composition du sang. Comportement des anions dans le sérum au cours de la cure de Karlsbad. — *Arch. f. exp. Path. u Pharm.*, 1935, 178, 724.

TALAMET. — Métabolisme basal et cure hydro-minérale de Vichy. — *Presse Theém. et Clim.*, 15-2-1928, p. 107.

UNDERHILL ET PACK. — *American Journal of Physiology*, 66-520, 1923.

UZAN (M.). — Le traitement du diabète à Vals. — *XV^e Congrès Intern. Hydrol. Belgrade*, oct. 1936.

VALETTE, CLOGNE ET DRILHON. — Les modifications biologiques observées au cours de la cure thermale de La Bourboule. — *Ann. Soc. Hydrol. Paris*, 1933, 76, p. 201.

VAUTHEY (M. ET P.). — Action de la cure de Vichy sur le métabolisme de l'acide urique. — *Presse Therm. et Clim.*, 1931, 72, 105.

— Variations du taux de l'acide urique du sang et des urines sous l'influence de la cure de Vichy. — *Rev. Gén. Méd. et Chir. Afriq. du Nord*, 10-3-33, N° 209, p. 520-523.

— Action de l'eau de Vichy sur la glycorégulation. — *Loire Médicale*, A 50,, N° 4, avril 1936, p. 103.

VAUTHEY (M.). — Acide urique du sang et des urines sous l'influence de la cure de Vichy. — *Paris Médical*, 1930-31-110.

— Epreuves d'hyperglycémie provoquée et eau de Vichy. Variations du coefficient glycémique horaire sous l'influence de l'eau de Vichy. — *Ann. Soc. Hydr. Paris*, 1931-73-61.

— Action de l'eau de Vichy sur la glycosurie, et l'hyperglycémie provoquée. — *Arch. Mal. App. Digest. Paris*, 1932-22-245.

— Action de l'eau de Vichy sur la glycorégulation. — *Monaco Médical*, mars 1934.

— Formule d'Arneth et réserve alcaline sanguine. Action de la cure de Vichy. *Ann. Soc. Hydr. Paris*, 1934-75-346.

VEIL. — Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts Ergebnisse der innere medizin u Kinderheil. 28-691, 1923.

VERDALLE. — Action de l'arsenic et des eaux chlorurées-sodiques-arsenicales sur le diabète. — *Bull. Acad. Méd.*, mars 1905.

VERDEAU (M.). — La formule chimique sanguine chez les obèses et ses variations sous l'influence de la cure de Vichy. — *Journ. Méd. Bordeaux*, 1927, C IV, N° 13, 10-7.

VERDEAU (Mme G.-L.). — Les hyperglycémies sans glycosurie chez les non-diabétiques observées à Vichy. — *Thèse de Bordeaux*, 1927-1928, N° 78.

VILLARET (M.), CHABROL (E.), JUSTIN-BESANÇON (L.) ET CHARONNAT (R.). — Le problème de l'hydrotropie. Applications cliniques et expéri-

mentales de la notion d'hydrotropie en biologie et en crinothérapie. — *Cong. Intern. Hydrol. Belgrade*, 1936. Ier Vol. Rapports, p. 407.

VIOLLE (P.-L.). — Sur le métabolisme hépatique des substances protéiques au cours de la cure de diurèse. — *Bull. Acad. Méd.*, 1914.

— L'hydrémie physiologique provoquée. — *Ann. Inst. Hydr.*, 2-126-1924.

— Du rythme des éliminations aqueuses et solides après absorption d'eau minérale diurétique. — *Bull. Acad. Méd.*, 1925.

— Considérations sur l'action des eaux minérales diurétiques (type Vittel) chez les goutteux. — *Press Therm. et Clim.*, 1-1-31, p. 22.

— Etude de l'action des différentes eaux minérales sur l'uricémie. — *Les Stations Françaises*,, 1931-4-7.

— Variations du pH urinaire sous l'influence d'eau minérale sulfatée calcique (Vittel Grande-Source). — *C. R. Acad. Méd.*, 1932, 107, 285, N° 8 du 22-2.

VIOLLE (P.-L.) ET WOLFF (R.). — Influence des eaux minérales diurétiques sur le pH urinaire. — *Presse Médicale*, 1932, 17, 1272, N° 66.

WALTER (H.). — Evolution des acides organiques urinaires pendant la cure de Vichy. — *Ann. Soc. Hydr. Paris*, LXII, 1930, 31, 159, N° 4.

WALTER (H.) et NEPVEUX (F.). — Posologie hydrominérale. Essai de contrôle de la cure de Vichy sur l'équilibre acide-base. — *Ann. Soc. Hydr. Paris*, 1935, 11, 667.

— Posologie hydrominérale de Vichy à la lumière de l'équilibre acide-base urinaire. — *Journal des Praticiens*, A. 49, N° 22, 1-6-35, p. 356.

WOLFF (R.) et MANJEAN (S.). — Action dse sels de magnésium sur la teneur en glutathion réduit des organes du chien. — *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, 1932, p. 779.

— Action des eaux minérales sulfureuses sur la répartition du glutathion réduit dans les tissus animaux. — *Ann. Soc. Hydr. Paris*, LXXIV, 1933, N° 5, 16-1, p. 193.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

CHAPITRE I

Action des Cures Hydro-Minérales sur l'Hydrémie 9

I. Influence de l'eau pure 10

II. Influence des eaux minérales 10

III. Conclusions 11

CHAPITRE II

Action des Cures Hydro-Minérales sur le Métabolisme des Sels Minéraux 12

I. Recherches dans le sang 12

II. Recherches dans les urines 14

III. Conclusions 16

CHAPITRE III

Action des Cures Hydro-Minérales sur l'équilibre Acide-Base de l'Organisme 17

I. Equilibre Acide-Base et pouvoir tampon des eaux minérales 18

II. Equilibre Acide-Base de l'urine et eaux minérales 22

III. Equilibre Acide-Base du sang et eaux minérales 30

IV. Conclusions 35

Pages

CHAPITRE IV

Action des Cures Hydro-Minérales sur le Métabolisme des Glucides 36
I. Recherches « In vitro » : Glycolyse 38
II. Recherches sur l'Animal 39
III. Recherches sur l'Homme 44
IV. Conclusions 53

CHAPITRE V

Action des Cures Hydro-Minérales sur le Métabolisme des Lipides 55
I. Lipides totaux 56
II. Cholestérol 59
III. Conclusions 78

CHAPITRE VI

Action des Cures Hydro-Minérales sur le Métabolisme des Protides 79
I. Recherches dans le sang 80
II. Recherches dans les urines 86
III. Conclusions 90

CHAPITRE VII

Action des Cures Hydro-Minérales sur le Métabolisme des Nucléoprotéides 93
I. Recherches dans le sang 93
II. Recherches dans les urines 95
III. Conclusions 96

Pages

CHAPITRE VIII

Action des Cures Hydro-Minérales sur le Métabolisme basal 98

I. Recherches sur l'animal 100

II. Recherches « In vitro ». Respiration tissulaire 101

III. Recherches chez l'homme 102

IV. Conclusions 104

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 105

BIBLIOGRAPHIE 111

IMPRIMERIE MODERNE,
13, rue du Port, Clermont-Ferrand.
C. O. I. A. C. L. 31,3731 — 6/44.